AMINOMETHYLIERTE 1-NAPHTHOL-DERIVATE – BAUSTEINE EINER NEUEN PLUMBAGIN-SYNTHESE

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

HUBERTUS FOLTTMANN

aus Essen

Düsseldorf 1985

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543905_0066

AMINOMETHYLIERTE 1-NAPHTHOL-DERIVATE – BAUSTEINE EINER NEUEN PLUMBAGIN-SYNTHESE

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

HUBERTUS FOLTTMANN

aus Essen

Düsseldorf 1985

1. Gutachter: Prof. Dr. H. Möhrle

2. Gutachter: Prof. Dr. U. Kuckländer

Tag der mündlichen Prüfung: 28. Juni 1985

Meinen Eltern

Die vorliegende Arbeit entstand auf Anregung und unter Anleitung von

Herrn Prof. Dr. Hans Möhrle

am Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Düsseldorf.

Für die stets großzügig gewährte Unterstützung und Förderung meiner Arbeit danke ich Herrn Prof. Dr. H. Möhrle herzlich.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1	EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	1
2	BISHERIGE ARBEITEN ZUR SYNTHESE DES PLUMBAGINS	4
3	WAHL DER AUSGANGSVERBINDUNGEN	8
4	1,5-NAPHTHALINDIOL ALS STARTKOMPONENTE	10
4.1	Aminomethylierung mit primären und sekundären Aminen	11
4.2	Umsetzung mit N,N-Dimethylmethyleniminiumchlorid	18
4.3	Hydrogenolyse der C-N-Bindung	20
4.4	Oxidation zum Chinon	22
5	5-ACETOXY-1-NAPHTHOL ALS STARTKOMPONENTE	24
5.1	Synthese und Aminomethylierung von 5-Acetoxy-1-naphthol	24
5.2	Acetylierung von 2-Morpholinomethyl-1,5-naphthalindiol	26
5.3	Hydrogenolyse der Mannichbase	32
5.4	Oxidation von 5-Acetoxy-2-methyl-1-naphthol	34
5.5	Photodimerisation von 5-Acetoxy-2-methyl-1,4-naphthochinon	39
6	5-AMINO-1-NAPHTHOL ALS STARTKOMPONENTE	43
6.1	Umsetzung mit Formaldehyd und sekundären Aminen	43
6.2	Hydrogenolyse der Mannichbasen	46
6.3	Oxidation zum Chinon	47
6.4	Diazotierung und Verkochung des Amins	50
7	5-ACETAMIDO-1-NAPHTHOL ALS STARTKOMPONENTE	55
7.1	Aminomethylierung mit primären und sekundären Aminen	55
7.2	Hydrogenolyse der Mannichbasen	57

7.3 Oxidation zum Chinon 58

7.4 Spaltung des Amids und Diazotierung 61

8 NATRIUM-5-HYDROXY-1-NAPHTHALINSULFONAT ALS STARTKOMPONENTE 63

8.1 Aminomethylierung mit sekundären Aminen 63

8.2 Hydrogenolyse der Mannichbasen 64

8.3 Oxidation zum Chinon 65

8.4 Umsetzung von Natrium-5-hydroxy-1-naphthalinsulfonat mit Dimethylsulfat 67

8.5 Aminomethylierung von 5-Hydroxy-1-naphthalinsulfonamid und anschließende Hydrogenolyse 72

8.6 Aminomethylierung und anschließende Hydrogenolyse von N,N-Diethyl-5-hydroxy-1-naphthalinsulfonamid 76

9 1,4,5-NAPHTHALINTRIOL ALS STARTKOMPONENTE 79

9.1 Kondensation mit Dihydroxyphenylboran 80

9.2 Umsetzung mit N,N-Dimethylmethyleniminiumchlorid 81

9.3 Hydrogenolyse der Mannichbase 82

10 2,3-DIHYDRO-5-HYDROXY-1,4-NAPHTHOCHINON ALS STARTKOMPONENTE 85

10.1 Umsetzung mit N,N-Dimethylmethyleniminiumchlorid 86

10.2 Hydrogenolyse der Mannichbase 88

10.3 Thermische Amin-Eliminierung 92

11 5-METHOXY-1-NAPHTHOL ALS STARTKOMPONENTE 96

11.1 Synthese von 5-Methoxy-1-naphthol 96

11.2 Aminomethylierung mit primären und sekundären Aminen 98

11.3 Hydrogenolyse der Mannichbasen 100

11.4 Oxidation zum Plumbaginmethylether 101

11.5 Spaltung des Methylethers 102

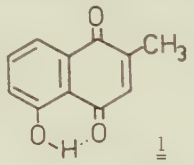
12 ZUSAMMENFASSUNG 104

EXPERIMENTELLER TEIL

LITERATURVERZEICHNIS

1 EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Das Naturprodukt Plumbagin (1) stellt ein Naphthochinonderivat dar, das in Plumbago- und Drosera-Arten vorkommt.



1

In neuerer Zeit fand sich zunehmendes Interesse in pharmakologischer Hinsicht bezüglich der antimikrobiellen[1)] und antianaphylaktischen[2)] Aktivität des Plumbagins. Da eine ausreichende Gewinnung von 1 aus natürlichem Material für entsprechende Untersuchungen praktisch nicht möglich ist, wurde die synthetische Darstellung versucht[3,4,5,6,7)].

Eine Schwierigkeit dabei ist die Einführung der Methylgruppe.

---

1 S.A. Vichkanova, S.B. Izosimova, V.V. Adgina und L.D. Shipulina, Rastit. Resur. 15, 167 (1979); ref.: C. A. 91, 83030 (1979)

2 G. Wurm und U. Geres, Pharm. Ztg. 127, 2108 (1982)

3 J.S. De Buruaga und F. Verdu, An. Soc. Esp. Fis. Quim. 22, 830 (1934)

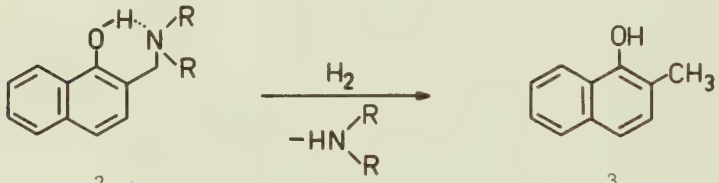
4 L.F. Fieser und J.T. Dunn, J. Am. Chem. Soc. 58, 572 (1936)

5 H. Dieterle und E. Kruta, Arch. Pharm. (Weinheim) 274, 457 (1936)

6 R.H. Thomson, J. Chem. Soc. 1951, 1237

7 G. Wurm, U. Geres und H. Schmidt, Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 1055 (1981)

Unter diesem Aspekt schienen Arbeiten von Interesse, die in anderem Zusammenhang standen und die Aminomethylierung von Phenolen zum Gegenstand hatten. Hierbei wurde auch das 1-Naphthol untersucht[8,9,10], wobei als Reaktionsprodukte 2-Aminomethyl-1-naphtholderivate des Typs 2 resultierten.



2 3

Durch Reduktion solcher Phenolmannichbasen wurde schließlich 2-Methyl-1-naphthol (3)[11] zugänglich.

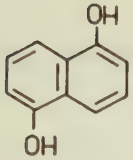
---

[8] K. Auwers und A. Dombrowski, Justus Liebigs Ann. Chem. 344, 280 (1906)

[9] R.L. Shriner, G.F. Grillot und W.O. Teeters, J. Am. Chem. Soc. 68, 946 (1946)

[10] J.H. Burckhalter, F.H. Tendick, E.M. Jones, W.F. Holcomb und A.L. Rawlins, J. Am. Chem. Soc. 68, 1894 (1946)

[11] W.T. Caldwell und T.R. Thompson, J. Am. Chem. Soc. 61, 2354 (1939)



4

Vom 1,5-Naphthalindiol (4) – als potentiellem Substrat für Hydroxychinone – sind dagegen mit Formaldehyd und primären bzw. sekundären Aminen bisher nur 2,6-disubstituierte Verbindungen erhalten worden[12,13,14].

Ziel der Arbeit war daher:

1) Das Reaktionsverhalten von 1,5-Naphthalindiol (4) und anderen in Position 5 substituierten 1-Naphtholderivaten unter den Bedingungen der Mannich-Reaktion – besonders im Hinblick auf das Substitutionsmuster – zu untersuchen und

2) zu überprüfen, ob sich in der Aminomethylierung und anschließenden Hydrogenolyse von 5-substituierten 1-Naphtholderivaten eine Möglichkeit eröffnet, Plumbagin (1) regioselektiv und in wenigen Syntheseschritten darzustellen.

---

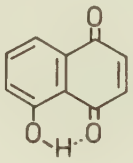
12 H.A. Bruson, US-Pat. 2,040,040 (1936); ref.: C. A. 30, 4177 (1936)

13 W.M. Duffin, US-Pat. 3,009,912 (1961); ref.: C. A. 57, 11207 (1962)

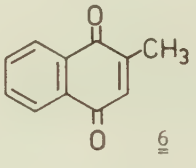
14 A.P. Kuriakose, Indian J. Chem. 13, 1149 (1975)

2 BISHERIGE ARBEITEN ZUR SYNTHESE DES PLUMBAGINS

Zwischen der erstmaligen Isolierung von Plumbagin (1) 1828 aus der Bleiwurz, Plumbago europaea L., durch Dulong[15] und der endgültigen Klärung der Struktur vergingen mehr als einhundert Jahre.

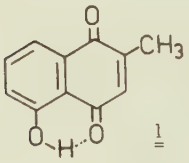


5

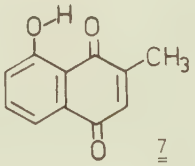


6

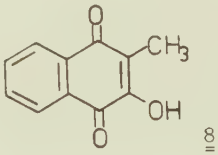
Die Summenformel $C_{11}H_8O_3$ legten 1928 Madinaveitia und Gallego fest[16], die die Ähnlichkeit mit Juglon (5) erkannten und als Struktur des Plumbagins (1) ein Methylderivat des Juglons (5) vorschlugen.



1



7



8

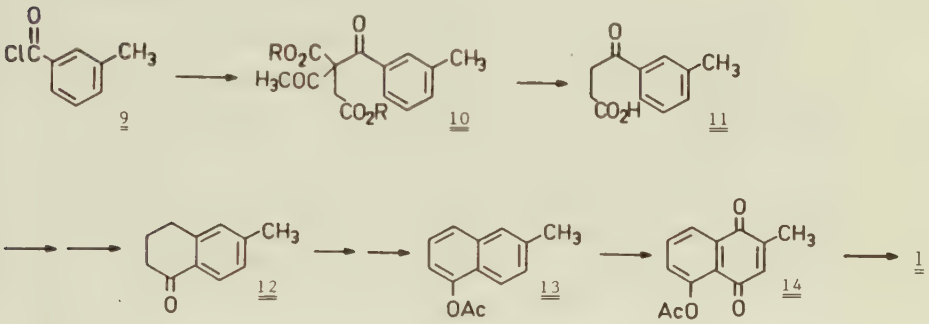
Von De Buruaga und Verdu[3] wurde 2-Methyl-1,4-naphthochinon (6) mit Caro'scher Säure oxidiert. Neben viel unverbrauchtem Aus-

---

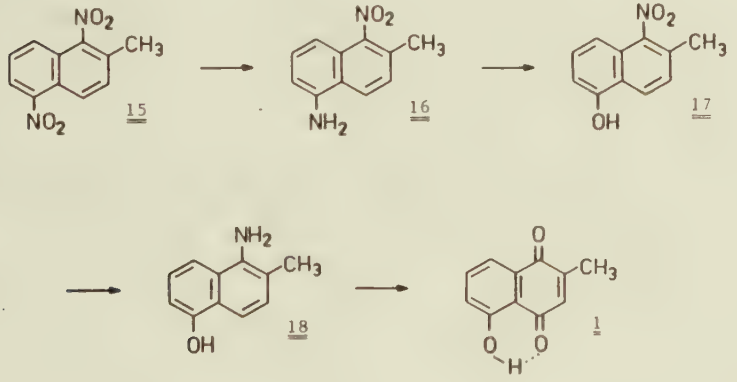
15 Dulong, J. Pharm. Chim. 14, 441 (1828)

16 A. Madinaveitia und M. Gallego, An. Soc. Esp. Fis. Quim. 26, 266 (1928)

gangsmaterial entstand das Plumbagin (1) und die beiden Stellungsisomere 7 und 8[17].



Die Vielstufensynthese von Fieser und Dunn[4] aus dem Jahre 1936, die das Naphthalingerüst ausgehend von m-Toluoylchlorid (9) aufbaute, legte die Konstitution von 1 endgültig fest. Die Gesamtausbeute an Plumbagin (1) lag dabei jedoch unter 1%.

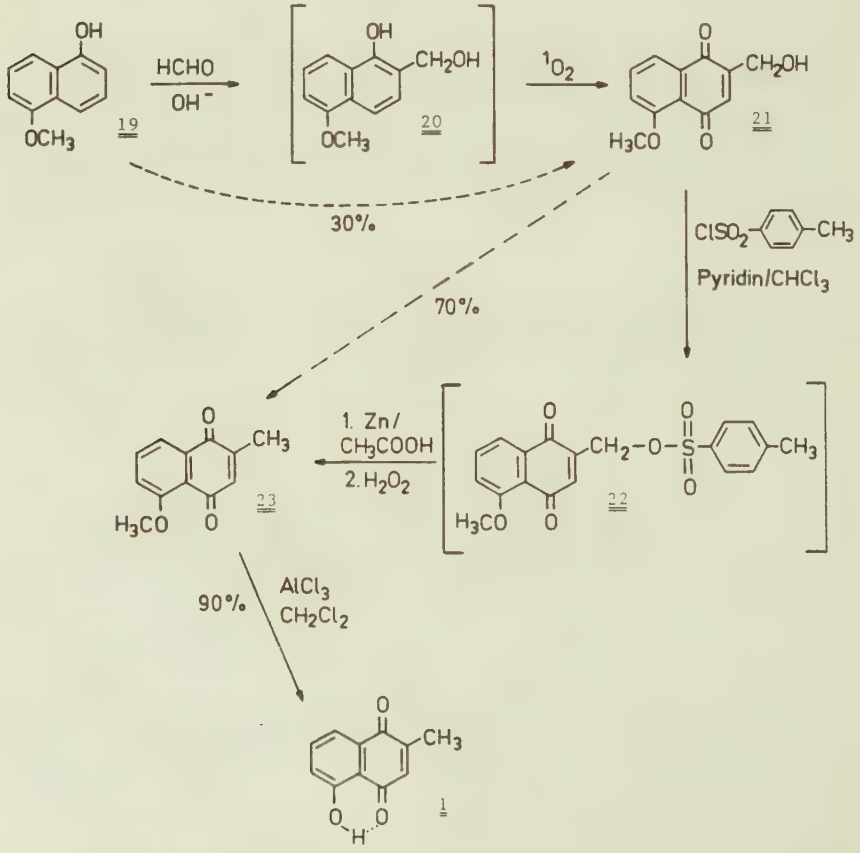


---

[17] G. Wurm, U. Geres und H. Schmidt, Dtsch. Apoth. Ztg. 120, 2045 (1980)

Wenige Monate später wurde 1 von Dieterle und Kruta[5] durch Oxidation von 5-Amino-6-methyl-1-naphthol (18) dargestellt. Angaben über die Ausbeuten wurden nicht gemacht. Primär sollte auch durch diese Synthese die Struktur des Plumbagins (1) bestätigt werden.

Thomson[6] beschrieb eine regiospezifische Methylierung von Juglon (5) in mehreren Stufen, die jedoch nur modifiziert reproduziert werden konnte[17] und eine geringe Gesamtausbeute an Plumbagin (1) ergab.

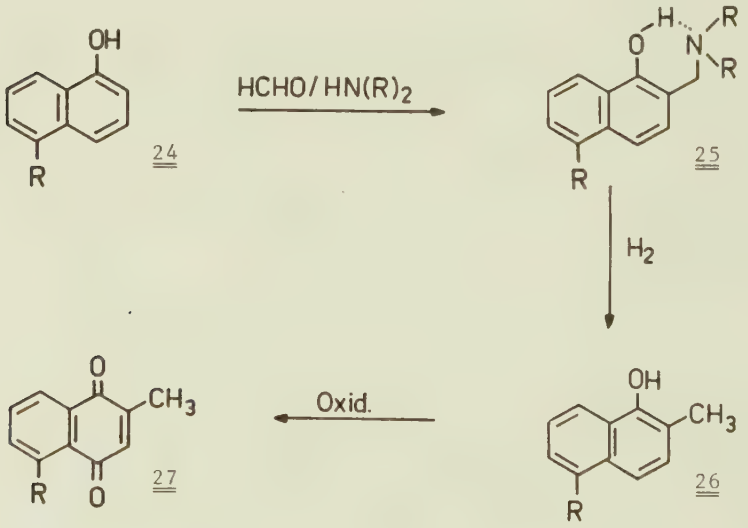


Die jüngste Plumbagin-Synthese stammt von Wurm, Geres und Schmidt[7], die 5-Methoxy-1-naphthol (19) als Startkomponente wählten.

Nach Hydroxymethylierung von 19 zum Carbinol 20 erfolgte die Oxidation mit Singulettsauerstoff zum Naphthochinonderivat 21 und anschließende Tosylierung zu 22. Das Tosylat 22 lieferte nach Reduktion zu 23 und Spaltung des Ethers das Plumbagin (1). Dabei verliefen die beiden ersten Syntheseschritte — im Gegensatz zur Reduktion der Hydroxymethylgruppe und auch zur Etherspaltung — mit insgesamt 30% Ausbeute präparativ nur unbefriedigend.

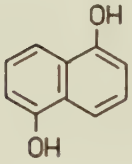
3 WAHL DER AUSGANGSVERBINDUNGEN

Unser Konzept bestand darin, mit möglichst wenigen Synthese-schritten auszukommen, und gleichzeitig die Bildung von Plumbagin-Isomeren zu vermeiden.
Als Startkomponenten boten sich hierfür 5-substituierte 1-Naphtholderivate 24 an. Die Synthese war in den Schritten - Aminomethylierung zu 25, Hydrogenolyse zu 26 und Oxidation zum Chinon 27 - geplant.

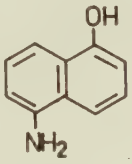


Der Substituent in Position 5 sollte eine Hydroxylgruppe sein bzw. sich in eine Hydroxylgruppe umwandeln lassen.

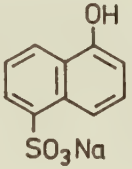
Darum wurden 1,5-Naphthalindiol (4), 5-Amino-1-naphthol (28) und Natrium-5-hydroxy-1-naphthalinsulfonat (29) als Ausgangssubstanzen gewählt.



4

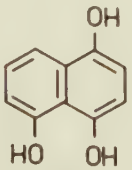


28

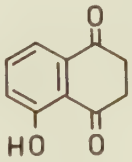


29

Da die direkte Methylierung von Juglon (5) nicht selektiv verläuft[17], sollte die Einführung der Methylgruppe auf der Stufe der beiden reduzierten Formen des Chinons 5, 1,4,5-Naphthalintriol (30) und 2,3-Dihydrojuglon (31) untersucht werden.



30



31

4 1,5-NAPHTHALINDIOL ALS STARTKOMPONENTE

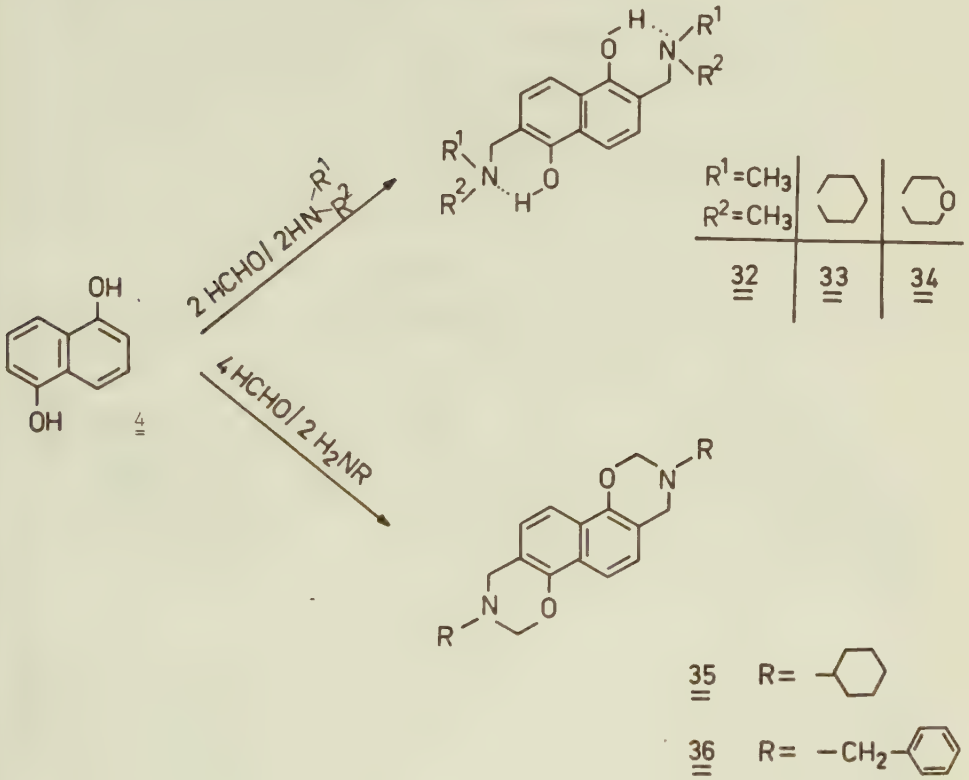
Die geplante Synthese konnte grundsätzlich zweierlei Wege hinsichtlich der ersten Reaktionsstufe einschlagen:

1) Unter primärem Verzicht auf eine Schutzgruppe soll eine gezielte Monoaminomethylierung an nur einer der beiden äquivalenten Positionen erreicht werden.

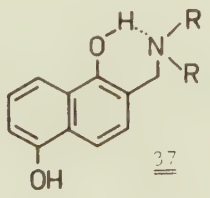
2) Es wird zuerst eine Schutzgruppe eingeführt bzw. von einer maskierten Funktion ausgegangen, wodurch lediglich eine reaktive Position für ein Mannichreagenz verbleibt und damit eine Regioselektivität zu erreichen ist.

Die Chancen für den ersten Reaktionsweg mußten durch eine Studie der Mannichreaktion mit 1,5-Naphthalindiol (4) als Ausgangsverbindung untersucht werden.

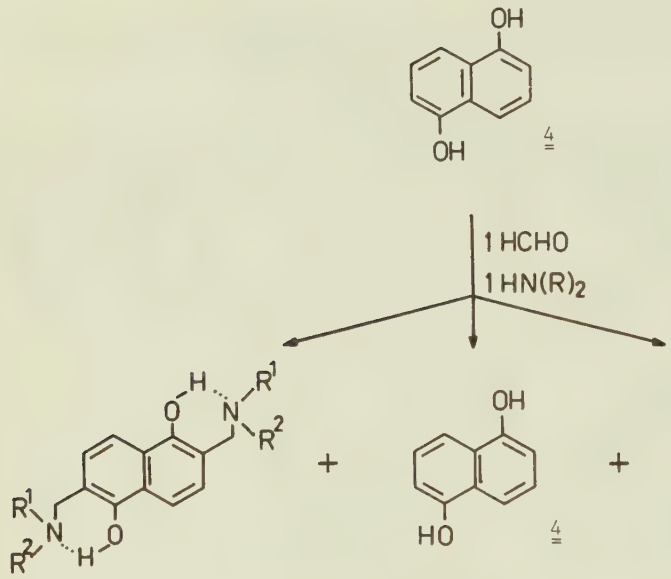
4.1 Aminomethylierung mit primären und sekundären Aminen



Die Aminomethylierung von 1,5-Naphthalindiol (4) führte bisher nur zu den disubstituierten Verbindungen 32, 33, 34[12,14] bzw. zu den Bisoxazinderivaten 35, 36 und anderen[13,14].



Monomannichbasen des Typs 37 wurden bislang nicht dargestellt.



32	33	34
R^1=CH_3 R^2=CH_3		

41	42	43
R^1=CH_3 R^2=CH_3		

38	39	40
C_2H_5 C_2H_5		

Bei der Umsetzung von 4 mit äquimolaren Mengen Formaldehydlösung und sekundärem Amin in Methanol entstand ein Gemisch etwa gleicher Mengen an nicht umgesetzter Ausgangsverbindung 4,

der entsprechenden disubstituierten Verbindung und der Monomannichbase des Typs 37.

Eine säulenchromatographische Auftrennung der Gemische war wegen der starken Oxidationsempfindlichkeit der Substanzklasse nicht möglich. Die Verbindungen 41, 42 und 43 wurden aber durch präparative Schichtchromatographie und anschließende Salzbildung mit Perchlorsäure erhalten.

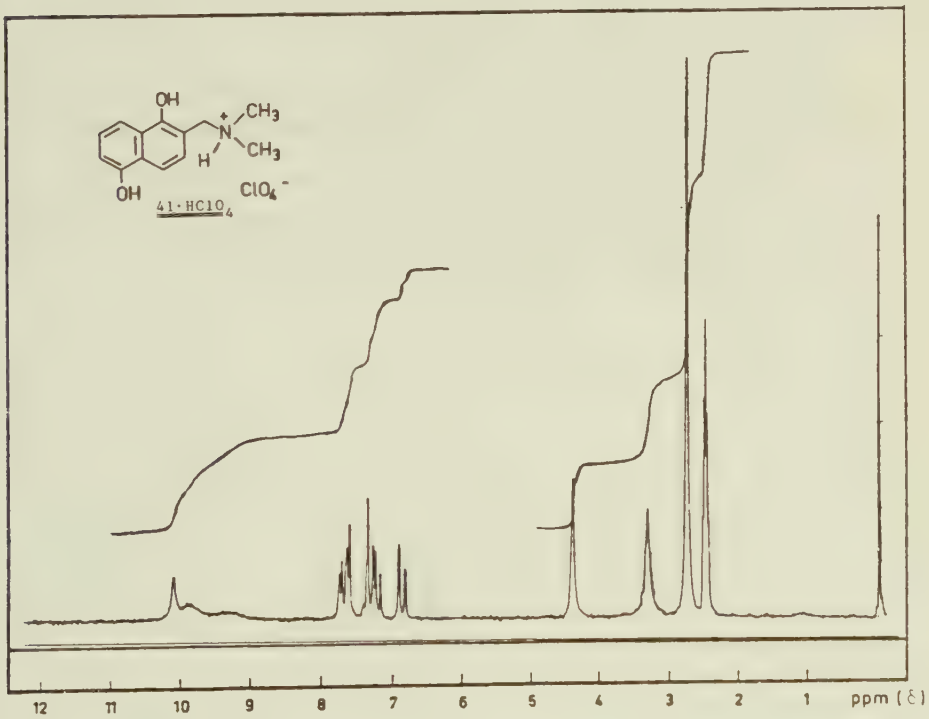
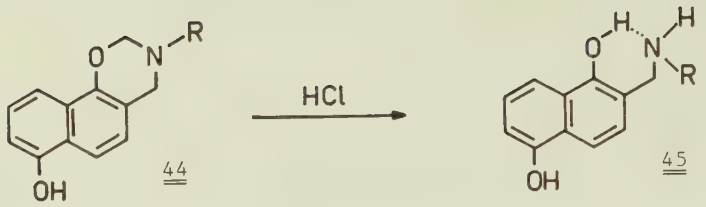


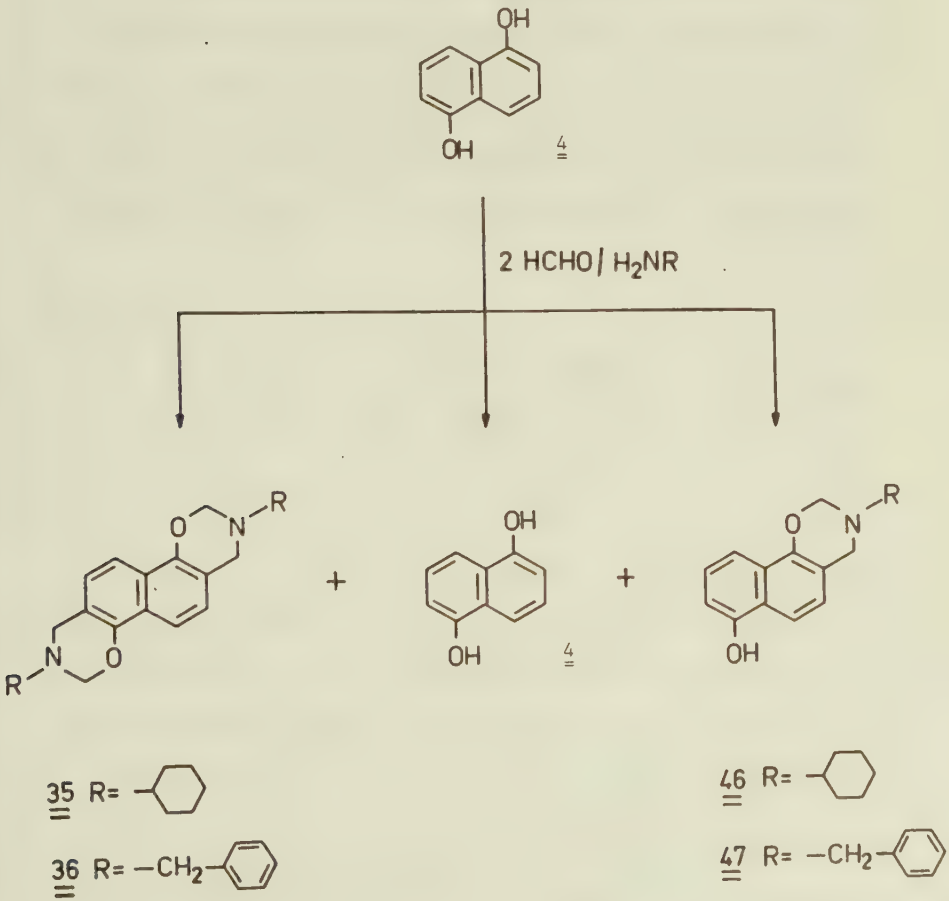
Abb. 1: ^{1}H-NMR-Spektrum von 41·$HClO_4$ in DMSO-d_6 (80 MHz)



44 45

Bisoxazinderivate des 1,5-Naphthalindiols (4), wie 35 und 36, wurden von Duffin[13] durch Behandlung mit Salzsäure unter Ringöffnung und Abspaltung von Formaldehyd in die entsprechenden 2,6-disubstituierten 1,5-Naphthalindiolderivate überführt. Es wurde deshalb versucht, Monooxazine des Typs 44 darzustellen, um daraus, analog dem Verfahren von Duffin, die offenkettigen Mannichbasen 45 zu gewinnen.

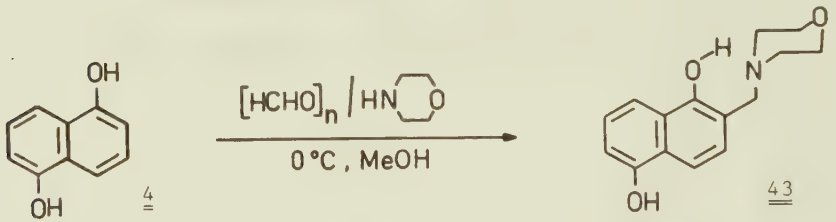
Die Umsetzung von 4 mit Formaldehyd und einem primären Amin im Verhältnis 1:2:1 lieferte ebenfalls ein Gemisch aus 4, dem Bisoxazin 35 bzw. 36 und einer Substanz, der vermutlich die Struktur des Monooxazins 46 bzw. 47 zukommt.
Die Verbindungen 46 und 47 konnten aber nicht isoliert werden.



Die prozentuale Zusammensetzung der Gemische scheint bei den Reaktionen mit primären als auch mit sekundären Aminen unabhängig vom verwendeten Amin praktisch gleich zu bleiben.

Um präparativ lohnende Ausbeuten an Monomannichbasen des Typs 37 zu erhalten, mußten deshalb die Reaktionsbedingungen variiert werden.

Während 4 in polaren Lösungsmitteln sehr gut löslich ist, sind die 2,6-disubstituierten Verbindungen, besonders aber das Morpholinderivat 34 fast unlöslich. Es mußte also angenommen werden, daß die Löslichkeit der Monomannichbasen in Methanol, aufgrund der noch nicht über eine Wasserstoffbrücke gebundenen Hydroxylgruppe in Position 5, eine Zwischenstellung einnimmt.



4 43

Demnach war anzustreben, daß die Mono-Verbindung direkt nach ihrem Entstehen ausfällt und somit einer weiteren Aminomethylierung entzogen wird. Als sekundäres Amin wurde Morpholin gewählt, da die entsprechenden Morpholinomethylverbindungen erfahrungsgemäß am besten kristallisieren. Es wurde eine gesättigte methanolische Lösung von 4 mit einer zuvor in der Hitze homogenisierten Mischung aus äquimolaren Mengen Paraformaldehyd und Morpholin bei 0 °C versetzt. Dabei war erfor-

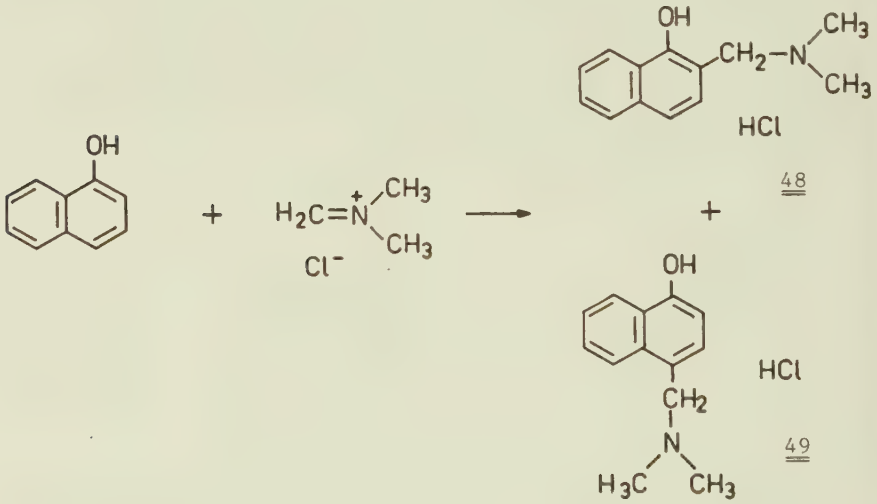
derlich, daß das Zusammengeben der Naphthalindiollösung mit dem Formaldehyd/Amin-Gemisch praktisch momentan erfolgte. Nach wenigen Minuten schied sich eine kristalline Masse ab, die hauptsächlich die Base 43 enthielt.

Die Spuren des disubstituierten Produktes 34 wurden durch Umkristallisation entfernt. Die Ausbeute betrug 77%.

Damit war es erstmals gelungen, bei zwei grundsätzlich äquivalenten Reaktionspositionen von 1,5-Naphthalindiol (4), gezielt eine Monomannichverbindung darzustellen. Da die praktische Gewinnung ohne Notwendigkeit einer säulenchromatographischen Trennung auskommt und eine gute Ausbeute erreicht wird, kann diese Umsetzung als erste Stufe einer Plumbagin-Synthese fungieren.

4.2 Umsetzung mit N,N-Dimethylmethyleniminiumchlorid

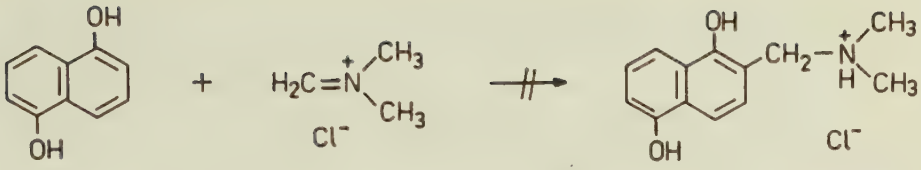
Es ist bekannt, daß Iminiumsalze die reaktivste Spezies der Mannichreagenzien darstellen und im Vergleich zum klassischen Verfahren mit Aldehyd und sekundärem Amin meist höhere Ausbeuten liefern. Allerdings ist zuweilen der Angriffspunkt bei beiden Methoden, z.T. aufgrund der verschiedenen Lösungsmittel, unterschiedlich.



So erhielt Tröster[18)] durch Umsetzung von 1-Naphthol mit N,N-Dimethylmethyleniminiumchlorid in wasserfreiem Acetonitril die Verbindungen 48 und 49 in etwa gleichem Verhältnis.

---

18 K. Tröster, Dissertation Universität Düsseldorf 1979



4 41×HCl

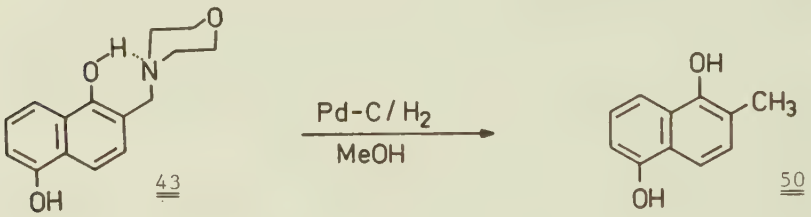
Beim Einsatz des Diphenols 4 bestätigte sich die Annahme, daß durch den sterischen Einfluß der Hydroxylgruppe in Position 5 die Verbindung fast ausschließlich eine ortho-Substitution erfahren und ausfallen würde, nicht.

Die Umsetzung von 4 mit dem Iminiumsalz lieferte ein Gemisch von mindestens fünf verschiedenen Substanzen, die nicht getrennt werden konnten. Das Auftreten von mehr als zwei Produkten konnte nur bedeuten, daß neben 41×HCl und dem 2,6-disubstituierten Naphthalindiol 32 (×2HCl) auch parasubstituierte Verbindungen entstanden sein müssen.

Dies steht im Gegensatz zu den Umsetzungen mit primären und sekundären Aminen. Denn anders als das 1-Naphthol[18], bildet das 1,5-Naphthalindiol (4) selbst mit einem Überschuß an Formaldehyd und sekundärem Amin keine parasubstituierten Produkte.

4.3 Hydrogenolyse der C-N-Bindung

Als zweite Stufe für eine neue Plumbagin-Synthese war die Einführung der Methylgruppe in 2-Stellung durch Hydrogenolyse der Aminoalkylverbindung geplant.



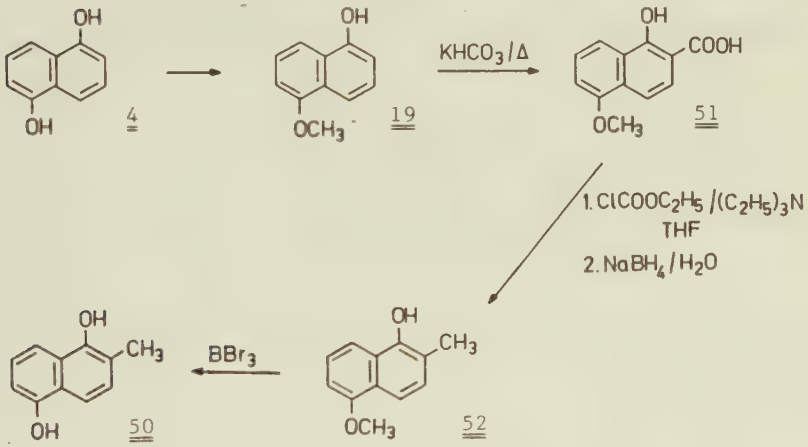
43 50

Durch katalytische Niederdruckhydrierung von 2-Morpholinomethyl-1,5-naphthalindiol (43) mit Palladium/Kohle wurden Ausbeuten zwischen 67 und 78% an 2-Methyl-1,5-naphthalindiol (50) erhalten. Die für die Hydrogenolyse von o-Phenolmannichbasen empfohlene Zugabe einer äquimolaren Menge an Salzsäure[19], welche die Wasserstoffbrückenbindung der Base aufheben soll, führte nicht zu höheren Ausbeuten, reduzierte jedoch die Hydrierdauer. Damit ist nunmehr erstmals gezeigt, daß die hydrogenolytische Abspaltung des Amins aus der Mannichbase eine präparativ geeignete Methode für den zweiten Schritt einer Plumbagin-Synthese darstellt.

---

[19] E.P. Previc, US-Pat. 3,461,172 (1969); ref.: C. A. 71, 101520 (1969)

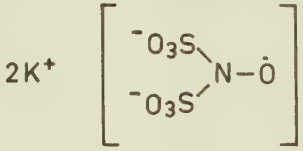
Die Methylverbindung 50 war zwar schon von Wurm, Geres und Schmidt[20] auf anderem Wege, aber in ungleich geringerer Ausbeute dargestellt worden. Die Einführung der Methylgruppe erfolgte dabei nach der Bildung des Monoethers 19 über die Carbonsäure 51. Nach der Reduktion der Carboxylfunktion wurde der Ether mit Bortribromid wieder gespalten.



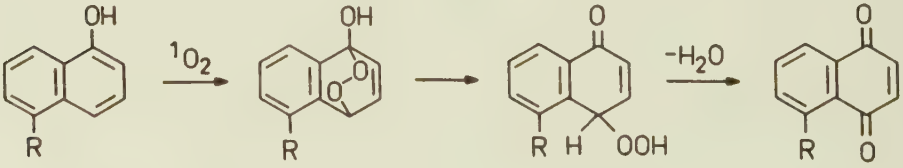
20 G. Wurm, U. Geres und H. Schmidt, Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 861 (1981)

4.4 Oxidation zum Chinon

Um in der dritten Stufe einer Plumbagin-Synthese die Chinonstruktur generieren zu können, mußten Phenolderivate mit entsprechenden Oxidantien behandelt werden.
Für die Oxidation von 1-Naphtholderivaten boten sich die photosensibilisierte Oxidation mit Singulettsauerstoff[21] oder die Reaktion mit Kaliumnitrosodisulfonat[22], das auch als Fremy's Salz oder Teuber's Reagenz bezeichnet wird, an.



Kaliumnitrosodisulfonat liegt in Lösung als äußerst reaktives Radikal vor.



Den Mechanismus der durch Methylenblau sensibilisierten Photo-

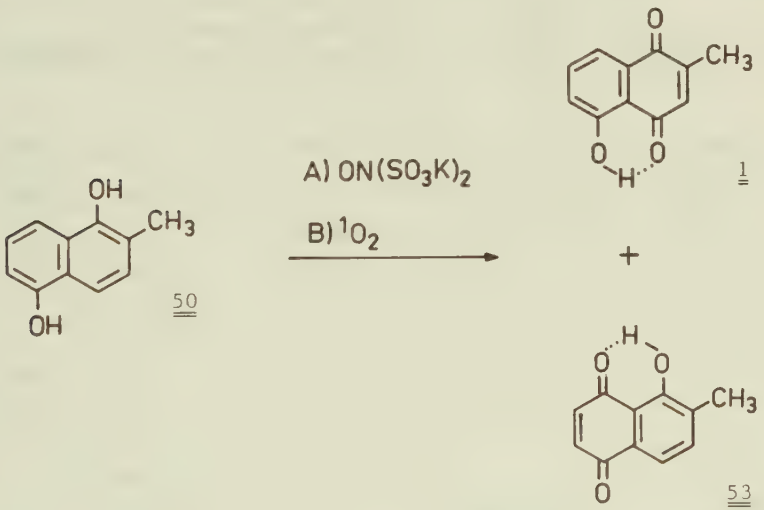
---

21 J. Griffiths, K.-Y. Chu und C. Hawkins, J. C. S. Chem. Commun. 1976, 676

22 H.-J. Teuber und N. Götz, Chem. Ber. 87, 2136 (1954)

oxidation von 1-Naphtholen mit dem Dienophil Singulettsauerstoff formulierten Griffiths, Chu und Hawkins über ein cyclisches Peroxid.

Wurm, Geres und Schmidt[20] oxidierten 50 sowohl mit Teuber's Reagenz, als auch mit Singulettsauerstoff. Bei beiden Reaktionen entstand ein Gemisch der strukturisomeren Juglonderivate 1 und 53.



Um das Auftreten des Plumbagin-Isomeren 53 auszuschließen, muß die Hydroxyfunktion in 5-Stellung des Naphthols 50 geschützt werden.

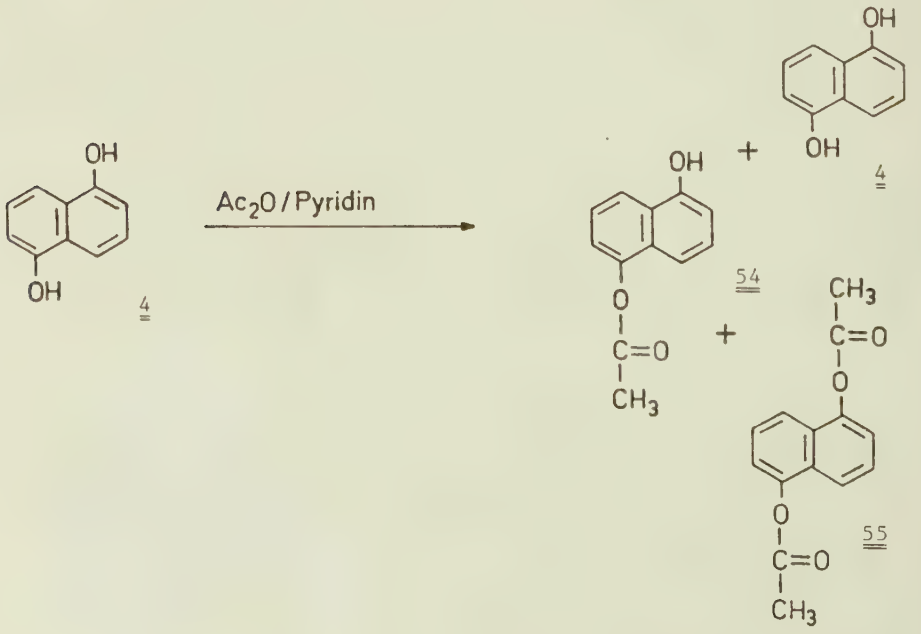
Da die selektive Einführung einer Schutzgruppe in Position 5 in diesem Stadium nicht mehr praktikabel erschien, sollte eine entsprechende Funktionalisierung auf der Stufe der Ausgangsverbindung 4 erfolgen.

5 5-ACETOXY-1-NAPHTHOL ALS STARTKOMPONENTE

Aufgrund der Tatsache, daß bei der Oxidation eines substituierten 1,5-Naphthalindiols isomere p-Chinonderivate entstehen, ist eine Plumbagin-Synthese über ungeschützte Diphenole unökonomisch. Deshalb sollte versucht werden, bereits vor dem Oxidationsschritt einen Schutz der 5-Hydroxyfunktion herbeizuführen.

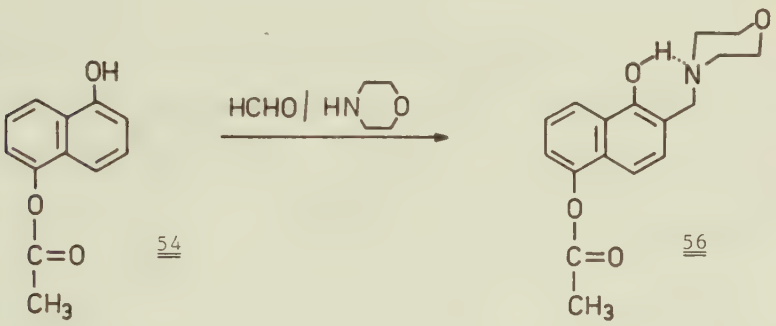
5.1 Synthese und Aminomethylierung von 5-Acetoxy-1-naphthol

Die Acetylierung von 4 mit Acetanhydrid und Pyridin führte zu einem Gemisch von Ausgangsverbindung, dem Monoester 54 und der zweifach acetylierten Verbindung 55.



Der Monoester 54 konnte deshalb nur säulenchromatographisch isoliert werden.

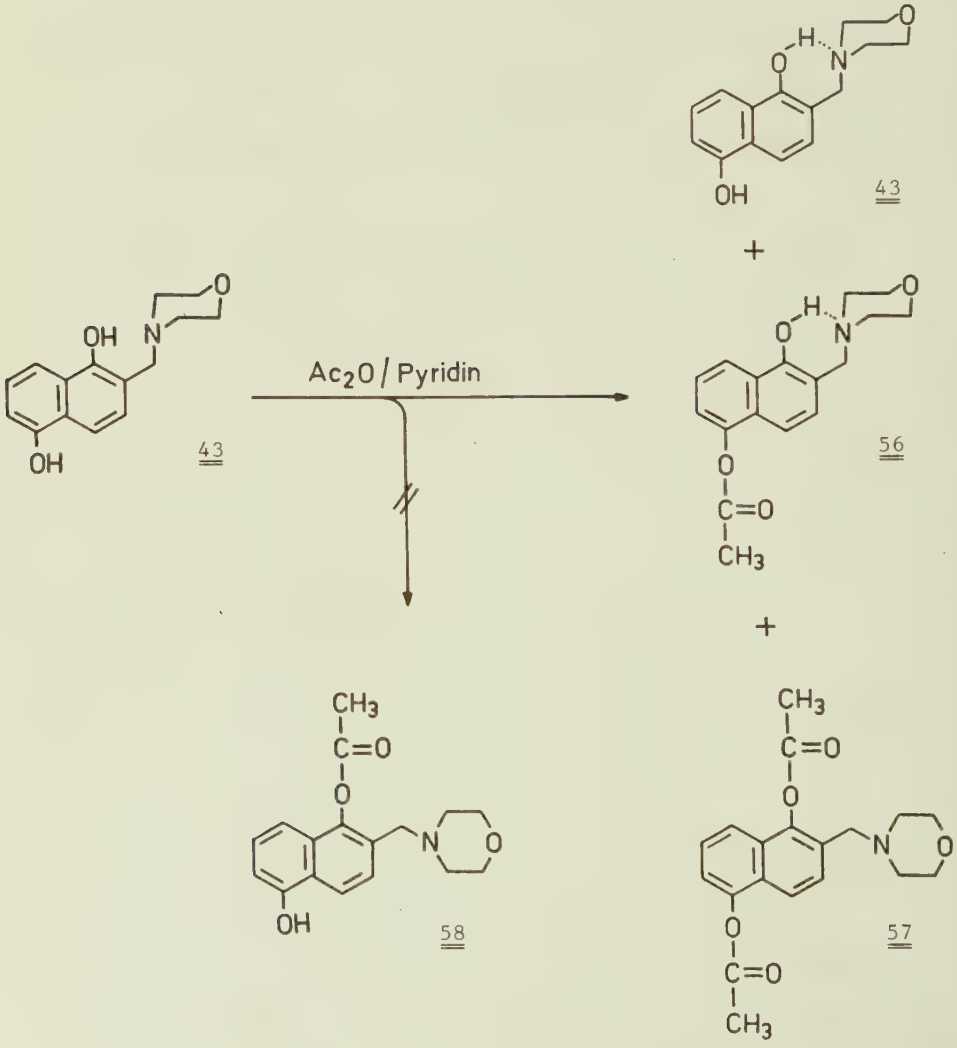
Hieraus wurde durch Umsetzung mit Formaldehyd und Morpholin 56 in guter Ausbeute erhalten.



54 56

5.2 Acetylierung von 2-Morpholinomethyl-1,5-naphthalindiol

Um die säulenchromatographische Abtrennung des 5-Acetoxy-1-naphthols (54) umgehen zu können, wurde versucht, 56 durch Acetylierung der Mannichbase 43 darzustellen.



Die Acetylierung mit Acetanhydrid und Pyridin verlief auch hier nicht einheitlich. Bevor 43 quantitativ zu 56 umgesetzt werden konnte, entstand das doppelt acetylierte Produkt 57. Obwohl in dem Gemisch das gewünschte Produkt 56 überwog, war das Ergebnis unbefriedigend, da die Isolierung sehr verlustreich verlief.

Setzte man dem Ansatz soviel Acetanhydrid zu, daß die Ausgangsverbindung 43 dünnschichtchromatographisch nicht mehr nachzuweisen war, so entstand hauptsächlich 57. Dabei fiel aber auf, daß das ebenfalls denkbare Acetylierungsprodukt 58, bei dem ausschließlich die Hydroxylgruppe in Position 1 verestert ist, niemals auftrat.

Der Grund für die bevorzugte Veresterung der Hydroxylfunktion in Stellung 5' ist in der Wasserstoffbrückenbindung der o-Aminomethylphenol-Struktur zu sehen. Daß trotzdem eine teilweise Acetylierung der funktionellen Gruppe in Position 1 auftrat, könnte an der überschüssigen Base Pyridin gelegen haben, die mit dem Morpholinstickstoff um die Wasserstoffbrückenbindung konkurriert bzw. die Bindung schwächt. Deshalb mußte, um die Selektivität zu erhöhen, versucht werden, auf die Hilfsbase ganz zu verzichten oder aber mit äquimolaren Mengen auszukommen.

Johnston[23)] beschrieb die Monoacetylierung von Hydrochinon mit nur äquimolaren Mengen an Acetanhydrid und Triethylamin in Gegenwart katalytischer Mengen 4-Dimethylaminopyridin.

---

23 D. Johnston, Chem. Ind. (London) 1982, 1000

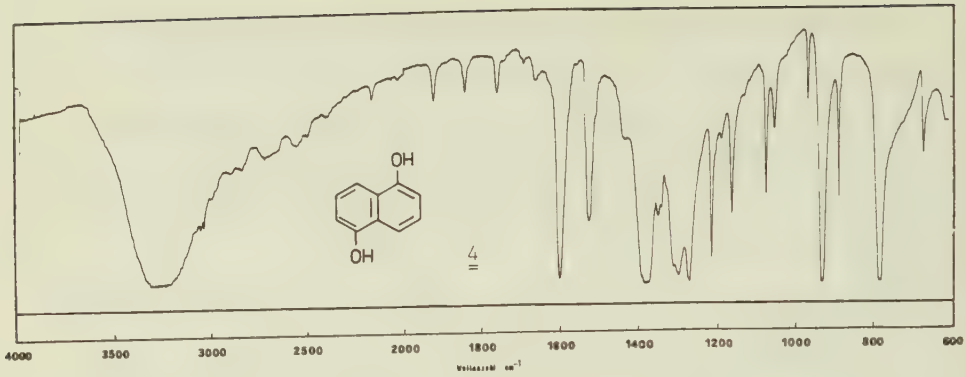


Abb. 2: IR-Spektrum von 4 (KBr)

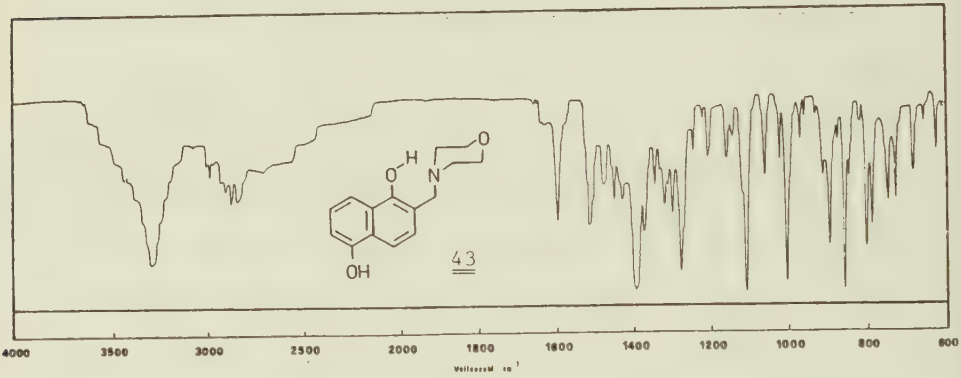


Abb. 3: IR-Spektrum von 43 (KBr)

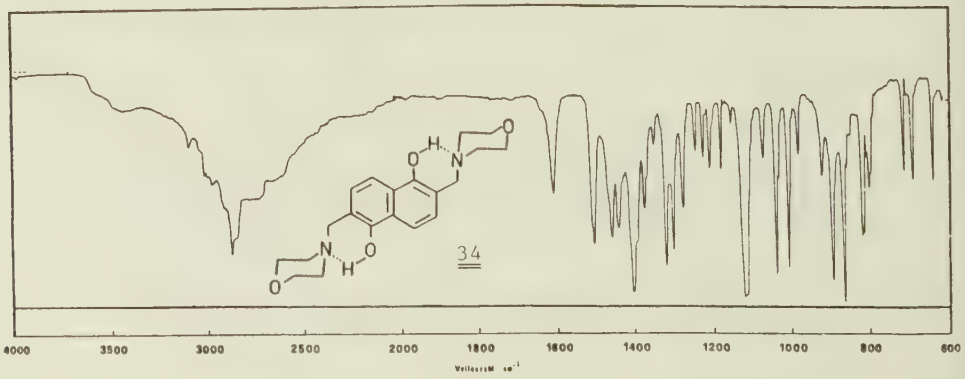
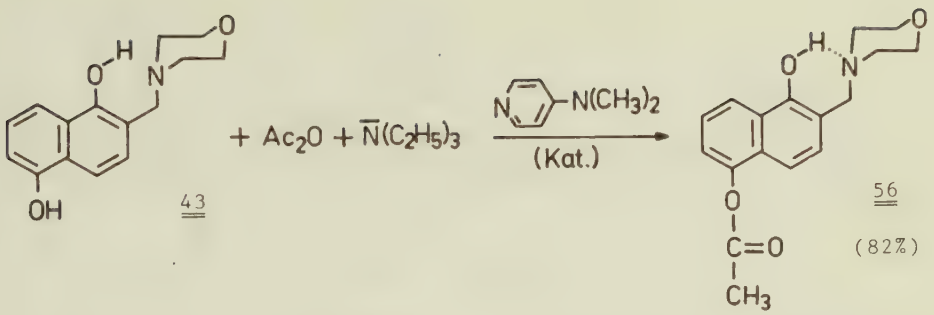


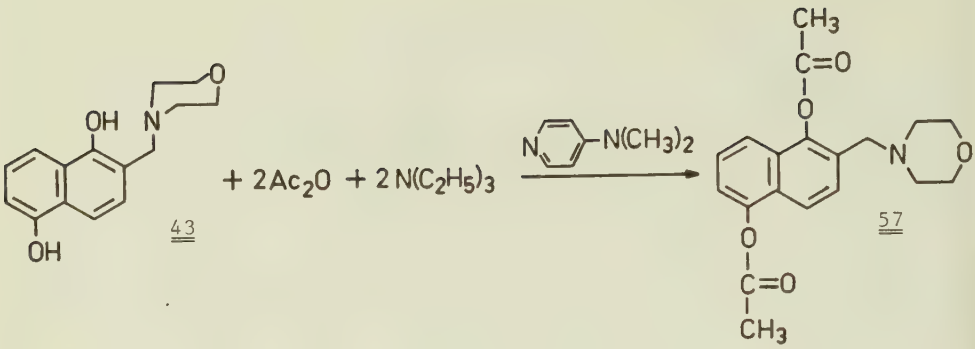
Abb. 4: IR-Spektrum von 34 (KBr)



Die für das Diphenol Hydrochinon erarbeitete Methode ließ sich gut auf die Phenolmannichbase 43 übertragen. Die Ausbeute an monoacetyliertem Produkt 56 betrug 82%. Der Vorteil dieses Verfahrens dürfte wohl darin liegen, daß durch die Verwendung der gegenüber Pyridin stärkeren Base Triethylamin und des Acetylierungskatalysators 4-Dimethylaminopyridin ein Basenüberschuß unnötig wird.

Ganz konnte jedoch nicht auf eine Hilfsbase verzichtet werden. So erbrachte die Umsetzung von 43 mit Acetylimidazol in unpolaren Lösungsmitteln keine nennenswerten Ausbeuten.

Die Methode von Johnston scheiterte allerdings bei dem Versuch, 1,5-Naphthalindiol (4) in die einfach acetylierte Verbindung 54 zu überführen. Das Auftreten von 55 als Nebenprodukt ließ sich nicht vermeiden.



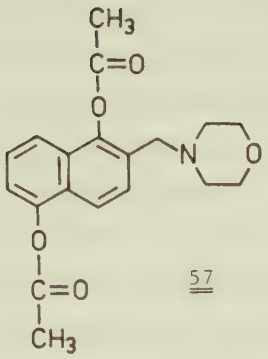
43 57

Mit der zweifach äquimolaren Menge Acetanhydrid, Triethylamin und Katalysator ließ sich die Verbindung 57 unproblematisch darstellen. Beim Umkristallisieren von 57 war festzustellen, daß sich die Verbindung beim Erhitzen in Ethanol, besonders jedoch in Methanol unter Abspaltung der Acetylgruppe fast vollständig in 56 umwandelt.

An ortho-Dialkylaminomethyl-phenolestern hatten Miller, Fields und Reynolds[24] umfassende Untersuchungen der Methanolyse vorgenommen und den Mechanismus der Acylwanderung vorgeschlagen. Ein entsprechender Verlauf dürfte auch für die Entacetylierung des Diacetats 57 zu formulieren sein:

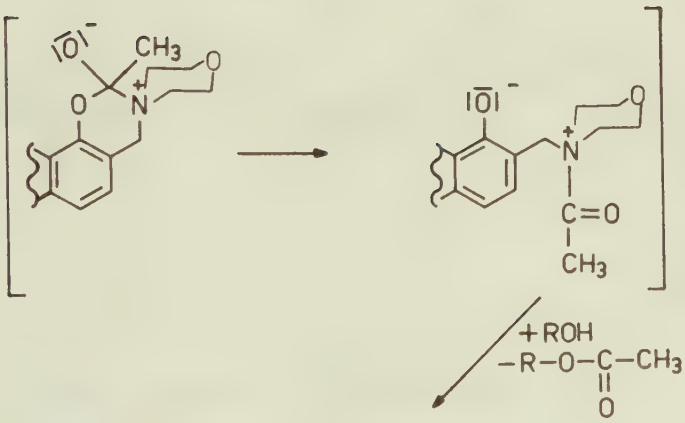
---

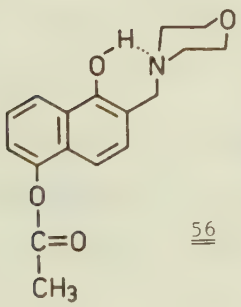
[24] J.B. Miller, D.L. Fields und D.D. Reynolds, J. Org. Chem. 30, 247 (1965)



57

MeOH
(Rückfluß)



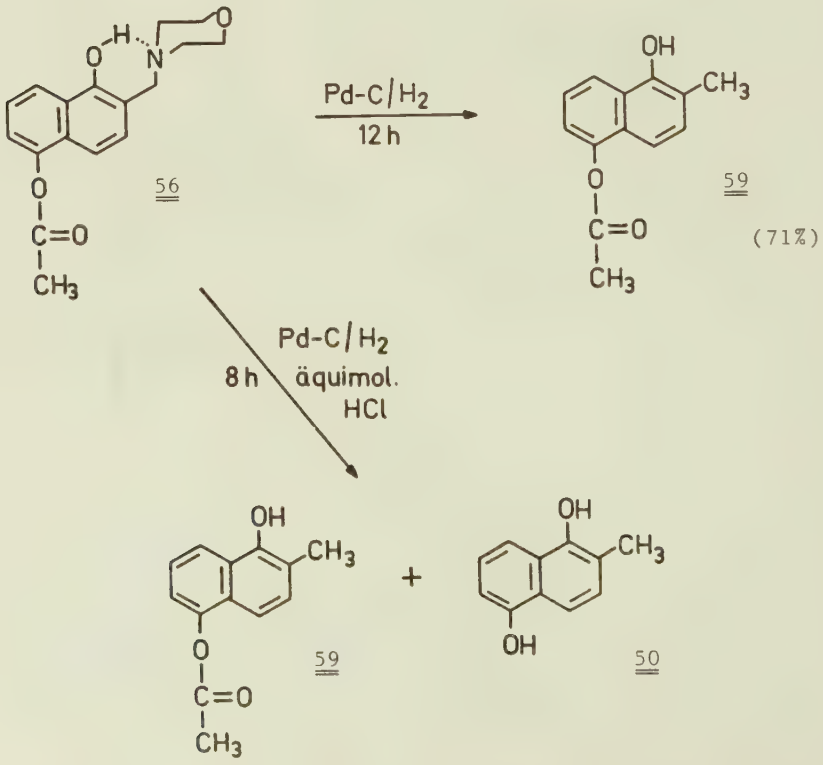


56 (85%)

Die einfach acetylierte Verbindung 56 läßt sich demnach durch gezielte Acetylierung der Base 43 oder durch Alkoholyse des leicht zugänglichen Produktes 57 darstellen.

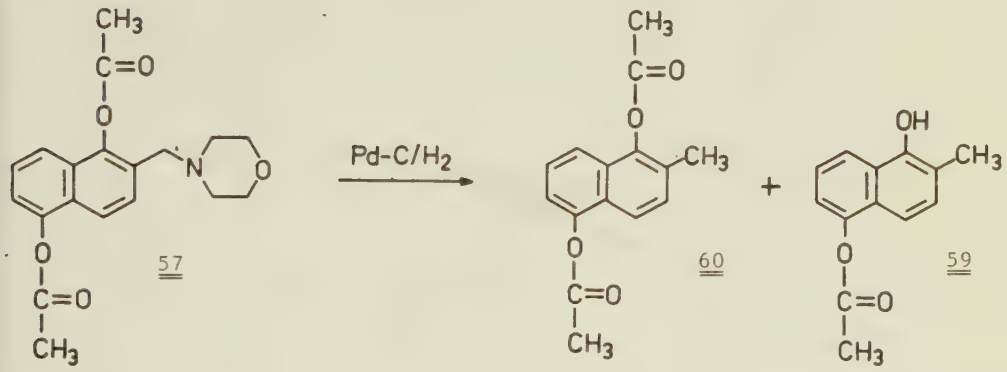
Da die Ausbeute mit 85% relativ hoch liegt, ist diese Reaktionsfolge ebenfalls geeignet, innerhalb einer Plumbagin-Darstellung die 5-Acetyl-Schutzgruppe zu generieren. Hierdurch ist eine wesentliche Voraussetzung für eine gezielte Plumbagin-Synthese ohne Isomerenbildung und damit ohne verlustreiche Trennungsoperationen geschaffen.

5.3 Hydrogenolyse der Mannichbase



Der Einsatz der 5-Acetoxy-Mannichbase 56 zur reduktiven Amineliminierung lieferte das 2-Methylnaphthalinderivat 59. Die Hydrierdauer betrug 12 Stunden. Neben dem Produkt 59 konnten geringe Spuren an 50 dünnschichtchromatographisch festgestellt werden.

Setzt man dem Hydrieransatz eine äquimolare Menge an verdünnter Salzsäure zu, so ist die Wasserstoffaufnahme nach 8 Stunden beendet. Dann liegen jedoch 59 und 50 in etwa gleichem Verhältnis vor.



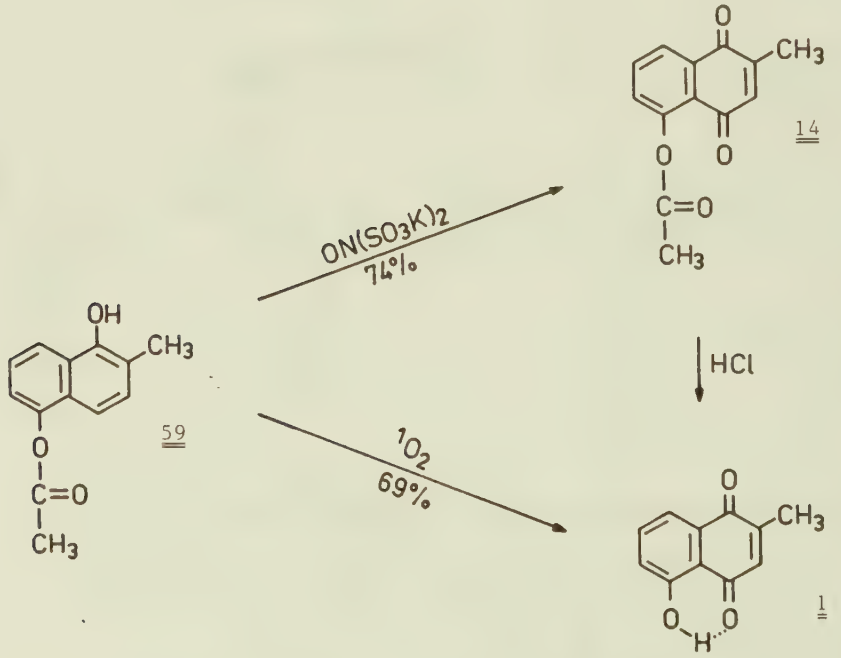
57 60 59

Analog den Phenolmannichbasen 43 und 56 ließ sich auch das Diacetat 57 in Methanol, wenn auch nur mit 51% Ausbeute, zum 2-Methylderivat 60 desaminieren. Neben 60 lag in geringer Menge das Phenol 59 vor.

Durch die Hydrogenolyse der 5-Acetoxy-Mannichbase 56 ist die gezielt geschützte Methylphenolverbindung 59 auf präparativ gut gangbarem Wege zugänglich.

5.4 Oxidation von 5-Acetoxy-2-methyl-1-naphthol

Die letztlich über den erfolgreichen Verlauf der Plumbagin-Synthese entscheidende Stufe war nunmehr die Oxidation des geschützten Phenols 59 zur gezielten Einführung der Chinonfunktion.
Die Oxidationen mit Kaliumnitrosodisulfonat bzw. mit Singulett-sauerstoff lieferten nicht das gleiche Ergebnis.

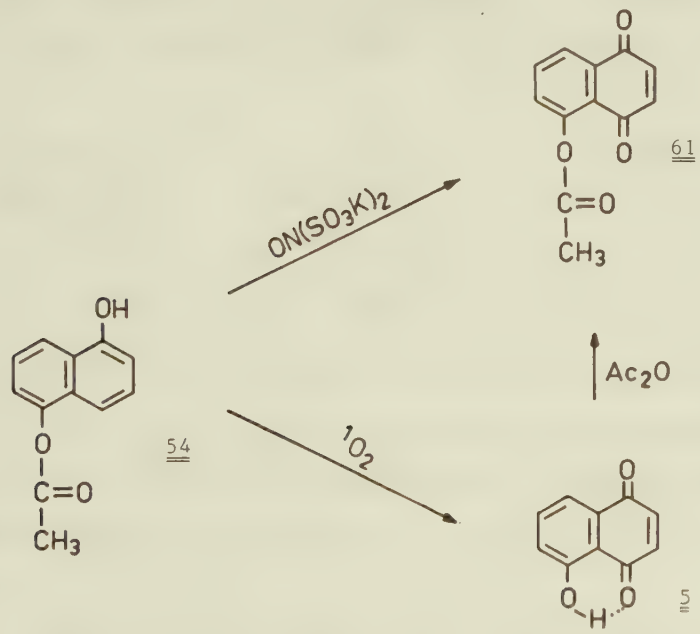


Die Umsetzung mit Kaliumnitrosodisulfonat führte zum erwarteten Chinon 14, das mit verdünnter methanolischer Salzsäure

quantitativ zu Plumbagin (1) desacetyliert werden kann. Photochemisch gelangte man jedoch direkt unter Abspaltung der Acetylgruppe zum Plumbagin (1). Die Spaltung trat sowohl in Methanol, als auch in reinem Acetonitril als Lösungsmittel gleichermaßen auf. Die Photooxidation von 59 lieferte 69% an Plumbagin (1), während mit Fremy's Salz 74% des 5-Acetoxymenadions (14) erhalten wurden.

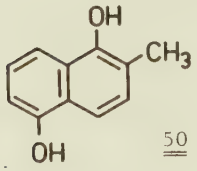
Derartige Esterspaltungen sind unseres Wissens bislang nicht beobachtet worden.

Es lag deshalb nahe, das Oxidationsverhalten der homologen Verbindung 54 gegenüber beiden Oxidantien zu untersuchen.

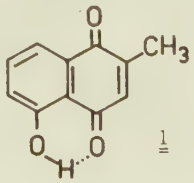


Und tatsächlich ergab die Oxidation von 54 mit Fremy's Salz

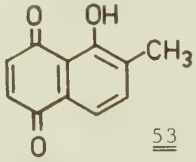
das Acetyljuglon (61), während die Singulettsauerstoffreaktion zum Juglon (5) führte. 61 war erstmals von Bernthsen und Semper[25] aus 5 mit Acetanhydrid dargestellt worden.
Es galt nun zu klären, ob die Spaltung des Esters der Phenoloxidation vorausgeht, oder ob sie erst auf der Chinonstufe stattfindet. Für die Oxidation der Substanz 54 ist die Reihenfolge unerheblich. Es entsteht in jedem Fall das Juglon 5. Die Photooxidation von 59 läßt allerdings den Schluß zu, daß die Esterspaltung erst nach vollzogener Oxidation geschieht.
Würde die Verbindung 59 zuerst unter den gegebenen Reaktionsbedingungen zu 50 desacetyliert, müßte man neben Plumbagin (1) auch das Stellungsisomere 53 als Oxidationsprodukt erhalten, wie es von Wurm, Geres und Schmidt[20] beschrieben wurde.



50



1



53

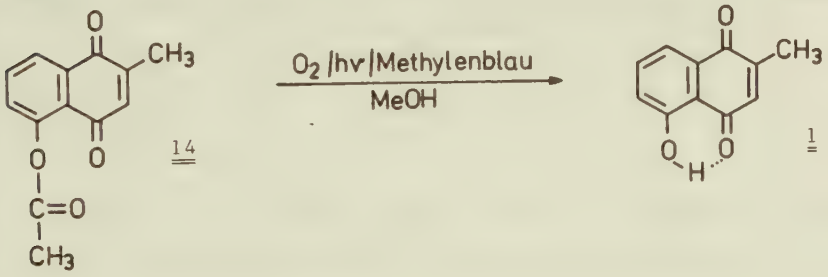
Die Photooxidation von 59 verlief jedoch einheitlich zu 1.

Um zu überprüfen, ob erst das Chinon 14 gespalten wird, wurde es den Bedingungen der Photooxidation ausgesetzt. Dabei erwies sich überraschenderweise der Ester selbst beim Erhitzen gegen-

---

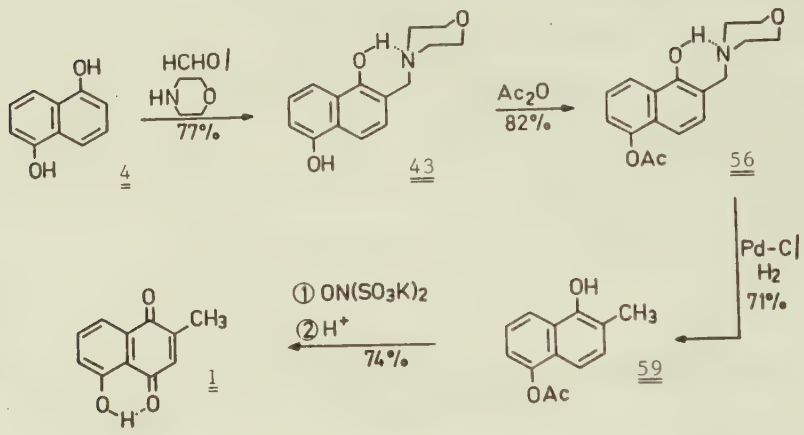
25 A. Bernthsen und A. Semper, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 18, 206 (1885)

über Methanol als stabil. Eine Wechselwirkung zwischen 14 und dem Photosensibilisator Methylenblau konnte bei der üblichen Verdünnung auch nicht festgestellt werden. Nach einer Bestrahlungszeit von einer Stunde wurde keine Veränderung der Substanz beobachtet. Um die Versuchsbedingungen zu komplettieren, wurde schließlich noch Sauerstoff in das Reaktionsgefäß eingeleitet. Erst daraufhin setzte sich das Acetylplumbagin (14) zum Hydroxychinon 1 um. Nach 15 Minuten war 14 dünnschichtchromatographisch nicht mehr nachweisbar.



Weitere Versuche mit Sauerstoff, jedoch ohne Methylenblau bzw. ohne Bestrahlung, machten deutlich, daß für das Auftreten der Esterspaltung die Anwesenheit von Sauerstoff, des Photosensibilisators und des Lichtes erforderlich ist. Dadurch scheint gesichert zu sein, daß Singulettsauerstoff, eine aktive Form des molekularen Sauerstoffs, für die Spaltung des Esters essentiell ist. Es liegt die Vermutung nahe, daß die Desacetylierung aus einem angeregten Zustand des Chinons erfolgt.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß eine neue Synthese für Plumbagin (1) auf folgendem Wege gelungen ist:



Die Endausbeute von 33% bei dieser Reaktionsfolge bedeutet eine erhebliche Verbesserung der Darstellungsmöglichkeit für den Naturstoff.

5.5 Photodimerisation von 5-Acetoxy-2-methyl-1,4-naphthochinon

Bereits bei der Aufnahme des ^{1}H-NMR-Spektrums von 5-Acetoxymenadion (14) trat bei 1,29 ppm und bei 3,58 ppm jeweils ein Singulett von schwacher Intensität auf, das dem Chinon nicht zugeordnet werden konnte. Nochmaliges Umkristallisieren und Vermessen der Substanz führten zum gleichen Ergebnis. Die Elementaranalyse von 14 stimmte jedoch innerhalb der Fehlergrenze mit den theoretischen Werten überein.

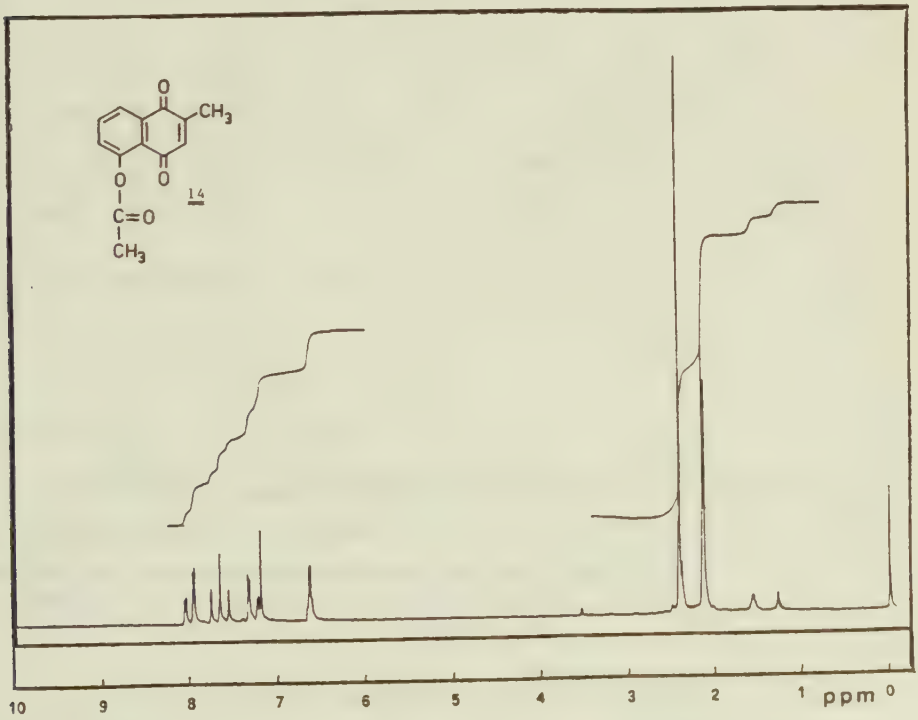


Abb. 5: ^{1}H-NMR-Spektrum von 14 in $CDCl_3$ (80 MHz)

Es fiel indessen auf, daß die nicht unter Lichtausschluß aufbewahrte Substanz die gelb-orange Farbe nach einiger Zeit verlor und eine blaß-beige Färbung annahm. Durch Stehenlassen der Substanz bei Tageslicht auf einem Uhrglas hat sich nach einer Woche das Chinon 14 quantitativ zu einer neuen Verbindung umgesetzt. Das Massenspektrum und das ^{1}H-NMR-Spektrum wiesen ein Dimeres vom Cyclobutantyp aus.

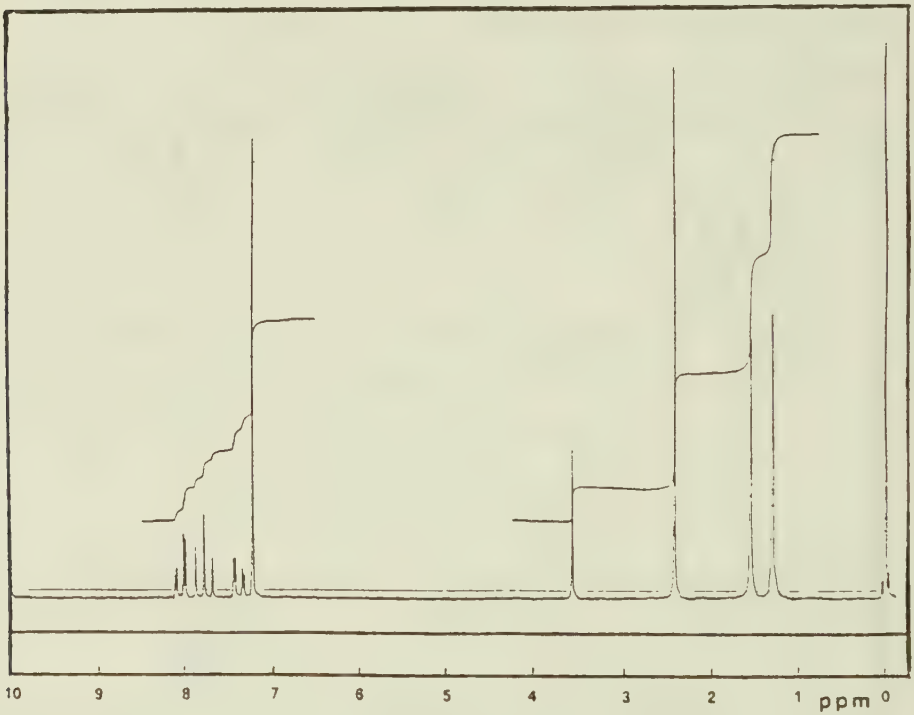
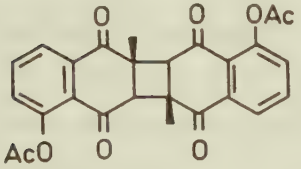
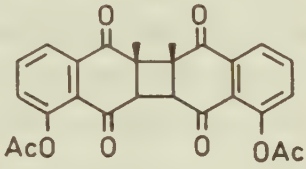


Abb. 6: ^{1}H-NMR-Spektrum des Photodimeren von 14 in $CDCl_3$ (80 MHz)

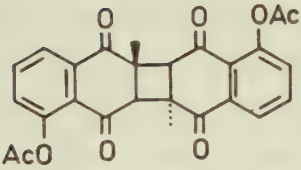
Grundsätzlich sind für das entstandene Produkt die vier isomeren Strukturen 62 bis 65 denkbar. Es wurde jedoch nur ein einheitliches Produkt erhalten.



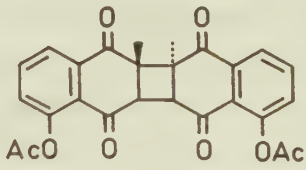
Kopf-Schwanz-syn 62



Kopf-Kopf-syn 63

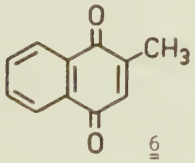


Kopf-Schwanz-anti 64



Kopf-Kopf-anti 65

Werbin und Strom[26] hatten die Photodimerisation von 2-Methyl-1,4-naphthochinon (6) eingehend untersucht.



6

---

26 H. Werbin und E.T. Strom, J. Am. Chem. Soc. 90, 7296 (1968)

Sie erhielten die entsprechenden syn-Formen, indem sie die Festsubstanz am Tageslicht stehen ließen. Die Bestrahlung von 6 in Aceton mit Schwarzlichtlampen (360 nm) lieferte die anti-Isomere. Die Zuordnung der Konfiguration und Konstitution erfolgte nach säulenchromatographischer Trennung und Vergleich der IR- und NMR-spektroskopischen Daten.

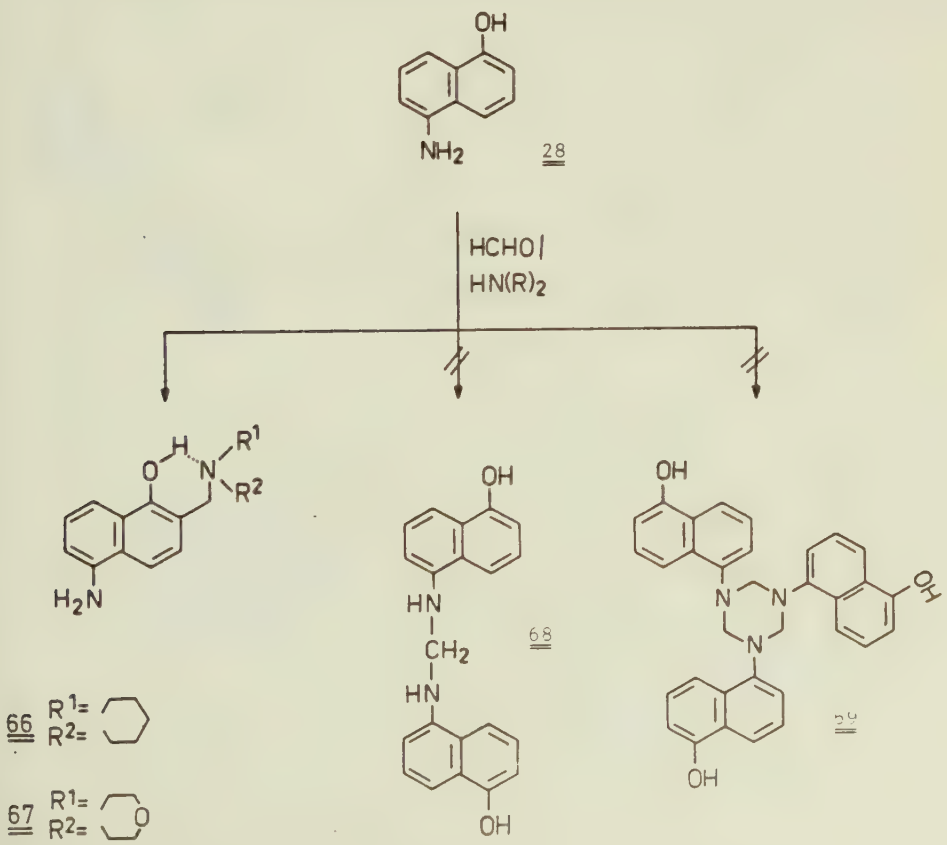
Da wir überraschenderweise nur ein einheitliches Photodimer erhielten und somit keine Vergleichsmöglichkeit hatten, war eine genaue Festlegung der Struktur nicht möglich.

Der Vergleich der chemischen Verschiebung unseres Photodimers mit den von Werbin und Strom beschriebenen Daten läßt die syn-Strukturen 62 und 63 sehr unwahrscheinlich erscheinen und das Vorliegen der Verbindung 64 vermuten. Eine endgültige Entscheidung, ob eine Kopf-Kopf- oder Kopf-Schwanz-Verknüpfung vorliegt, kann nur eine Röntgenstrukturanalyse erbringen.

6 5-AMINO-1-NAPHTHOL ALS STARTKOMPONENTE

Als Ausgangssubstanzen für eine Plumbagin-Synthese kamen neben O-monogeschützten 1,5-Dihydroxyderivaten des Naphthalins auch Verbindungen in Betracht, die in 5-Stellung Funktionen tragen, welche nachträglich zu einer Phenolgruppe umgewandelt werden können. Deshalb bot sich 5-Amino-1-naphthol (28) als Startkomponente an.

6.1 Umsetzung mit Formaldehyd und sekundären Aminen

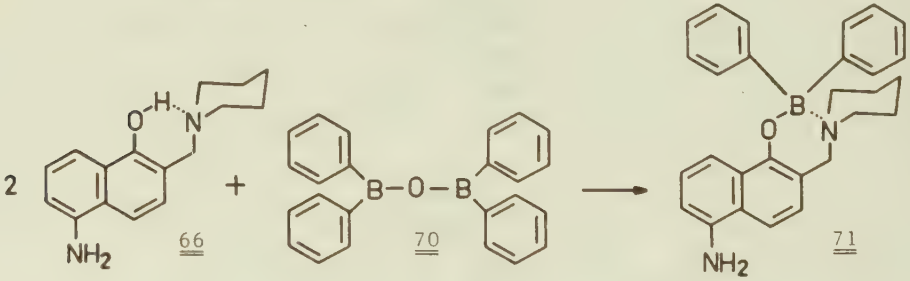


Von 5-Amino-1-naphthol (28) sind bisher keine Mannichverbindungen beschrieben worden.

Im Gegensatz zur Aminomethylierung des Diols (4) waren hier keine am Kern disubstituierten Produkte zu erwarten. Aufgrund der freien Aminogruppe konnte aber das Auftreten der Methylenbisverbindung 68 und des Triazins 69 bei einer entsprechenden Umsetzung nicht von vornherein ausgeschlossen werden.

Mit Piperidin bzw. Morpholin entstanden jedoch ausschließlich die Verbindungen 66 und 67 mit 78 bzw. 86% Ausbeute.

Um sicherzustellen, daß tatsächlich ortho-Phenolmannichbasen vorlagen, wurde der Borkomplex 71 mit Tetraphenyldiboroxid (70)[27] aus der Base 66 hergestellt.

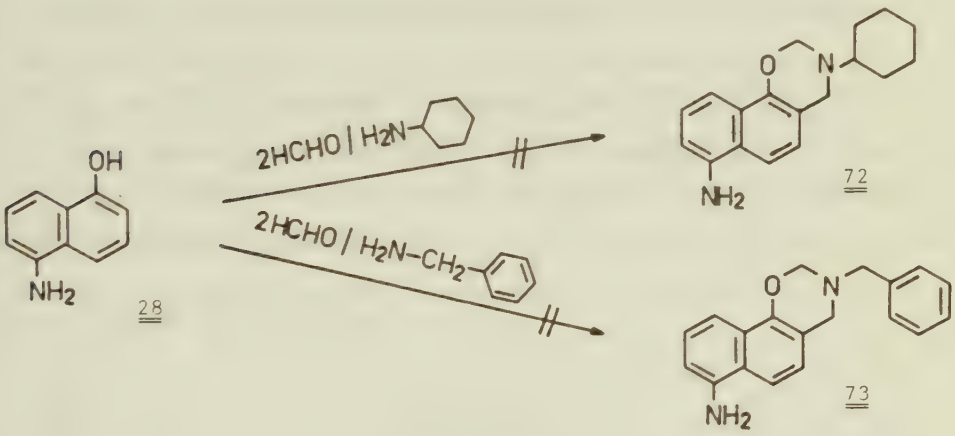


Mit anderen sekundären Aminen konnten die entsprechenden Mannichbasen nicht gewonnen werden. Es entstanden lediglich schwarze Öle, die sich aus zwei und mehr Substanzen zusammensetzten. Eine Auftrennung und Identifizierung der Gemische gelang wegen der starken Oxidationsempfindlichkeit der Aminonaphthole nicht.

---

[27] R. Neu, Chem. Ber. 87, 802 (1954)

Nachdem das Aminonaphthol 28 nicht mit allen sekundären Aminen zu den entsprechenden Mannichbasen gefuhrt hatte, sollte auch der Einsatz von primären Aminen untersucht werden.

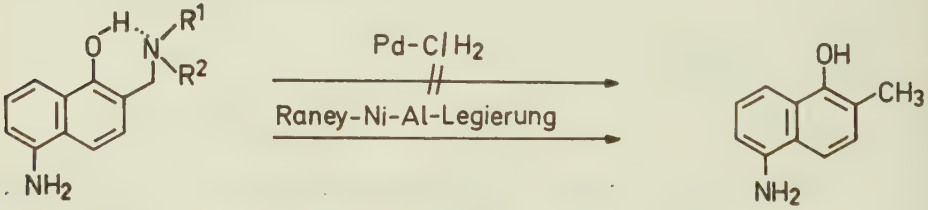


Die Umsetzungen von 28 mit 2 Mol Formaldehyd und Cyclohexylamin bzw. Benzylamin lieferten nicht die Oxazine 72 und 73, sondern ergaben komplexe Gemische, die nicht getrennt werden konnten.

Grundsätzlich war an dem Aminophenol 28 mit Piperidin oder Morpholin eine Aminomethylierung in 2-Stellung in guter Ausbeute möglich, was als erste Stufe einer Plumbagin-Synthese dienen konnte.

6.2 Hydrogenolyse der Mannichbasen

Der Versuch einer reduktiven Desaminierung der Aminomethylverbindungen 66 und 67, in Analogie zu unserer ersten Plumbagin-Synthese, lieferte mit Palladium-Kohle als Katalysator nicht die erwartete Methylverbindung 74. Ein Grund für das abweichende Reaktionsverhalten gegenüber den Verbindungen 43 und 56 könnte darin liegen, daß die freie Aminogruppe die Aktivität des Katalysators herabsetzt. Doch auch bei Zugabe von zwei Äquivalenten Salzsäure trat keine Amineliminierung auf, und die Mannichbasen konnten aus dem Ansatz zurückgewonnen werden.



66 R^1 = R^2 = ⬡ 67 R^1 = R^2 = ⬡O 74

Durch Erhitzen der Base 67 in 1N NaOH in Gegenwart einer Raney-Nickel-Aluminium-Legierung[28] konnte 74 in 12 proz. Ausbeute dargestellt werden. Trotz der niedrigen Ausbeute war die Ausgangsverbindung dünnschichtchromatographisch nicht mehr

---

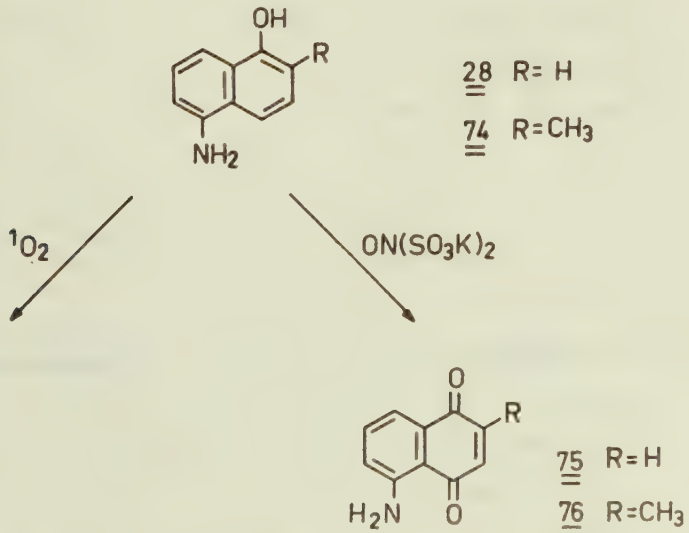
[28] H. Seeboth und B. Bornowski, Justus Liebigs Ann. Chem. 700, 50 (1966)

nachweisbar. Es muß sich demnach schon die Mannichbase oder das Produkt unter den drastischen Reaktionsbedingungen zersetzt haben. Ein weiterer Ausbeuteverlust ist auch dadurch zu erklären, daß beim Neutralisieren des Ansatzes die z. T. in Lösung gegangene Legierung gallertartig ausfällt, was die Isolierung von 74 erschwert.

In der Annahme, daß die Ausbeute an dem Amino-methylphenol 74 durch Modifizierung des Reduktionsverfahrens noch gesteigert werden könnte, versuchten wir die nächste Stufe der Darstellung des Plumbagins durchzuführen.

6.3 Oxidation zum Chinon

Die Phenoloxidationen mit Fremy's Salz bzw. mit Singulettsauerstoff ergaben, wie schon bei der Acetoxyverbindung 59, auch beim 5-Amino-2-methyl-1-naphthol (74) nicht die gleichen Ergebnisse.

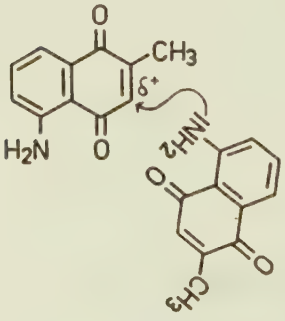


Mit Fremy's Salz konnte das Naphthol 74 mit 71% Ausbeute zum Chinon 76 oxidiert werden. Remers, James und Weiss[29] oxidierten 5-Amino-1-naphthol (28) zum 5-Amino-1,4-naphthochinon (75). Sie bezeichneten die Ausbeute ebenfalls als gut, machten aber keine näheren Angaben zu dieser Substanz.

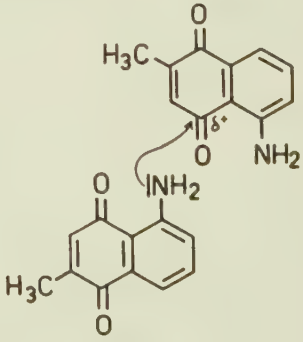
Diese Reaktionen sind deshalb sehr interessant, weil in beiden Fällen selektiv der Phenolring oxidiert wird, obwohl auch Anilin- und Naphthylaminderivate leicht zu Chinoniminen oxidiert und anschließend zu Chinonen hydrolysiert werden[30].

Die Photooxidation von 74 ergab lediglich eine schwarze polymere Masse, obwohl kurz nach Beginn der Bestrahlung bereits wenig Chinon neben der Ausgangsverbindung vorlag.

Bevor jedoch das Naphthol 74 vollständig umgesetzt wurde, entstand ein polymeres Produkt, das nicht mehr in Lösung gebracht werden konnte.



1.4-Addition



Carbonylreaktion

---

[29] W.A. Remers, P.N. James und M.J. Weiss, J. Org. Chem. 28, 1169 (1963)

[30] H. Zimmer, D.C. Lankin und S.W. Horgan, Chem. Rev. 1971, 229

Um sicherzustellen, daß es das Produkt war, das polymerisierte, und nicht die Ausgangsverbindung, wurde das durch Oxidation mit Kaliumnitrosodisulfonat gewonnene Chinon 76 unter gleichen Bedingungen bestrahlt. Schon nach kurzer Zeit begann sich die Substanz zu zersetzen. Es verblieb nur undefinierbares Produkt.

Die Photooxidation von 28 verlief erwartungsgemäß analog. Aufgrund der freien Aminogruppe und der Chinonstruktur ist eine 1,4-Addition des Stickstoffs an das C-Atom 3 eines anderen Moleküls denkbar[31)], was für die Polymerisation verantwortlich sein könnte.

Weniger wahrscheinlich, jedoch nicht auszuschließen sind 1,2-Additionen, d.h. Carbonylreaktionen der Aminogruppe mit den C-Atomen 1 und 4 des Chinons[32)].

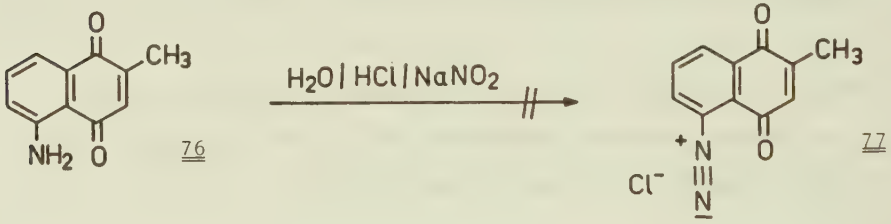
---

31 Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag Stuttgart, Bd. 7/3a S. 419, 1977

32 Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag Stuttgart, Bd. 7/3a S. 472, 1977

6.4 Diazotierung und Verkochung des Amins

In einer letzten Stufe zur Darstellung des Plumbagins sollte die 5-Amino-Verbindung in das entsprechende Hydroxyderivat überführt werden.
Das Aminonaphthochinon 76 ließ sich in halbkonzentrierter Salzsäure bzw. Schwefelsäure mit Natriumnitritlösung jedoch nicht diazotieren.

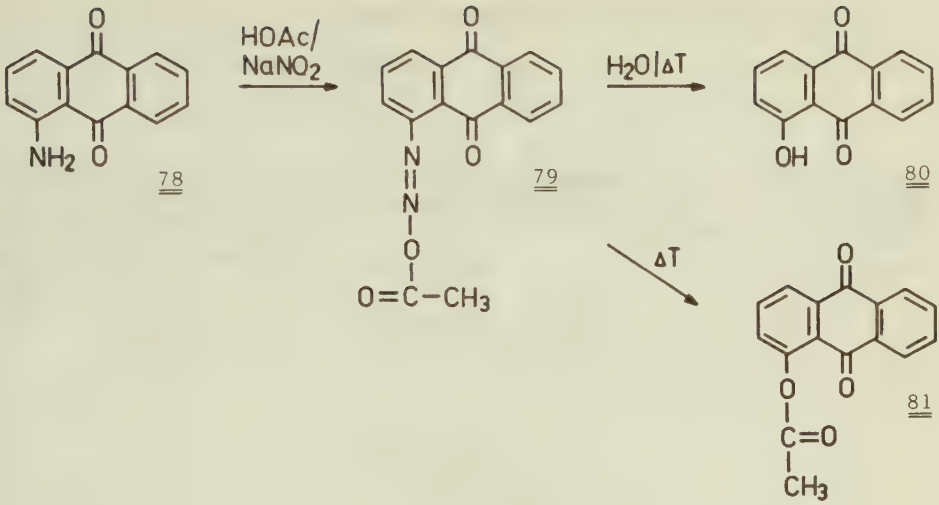


76 77

Ein Grund für das Versagen herkömmlicher Methoden[33)] ist sicherlich die geringe Basizität von 76, denn das Chinonderivat kann als vinyloges Amid aufgefaßt werden.

---

33 Organikum, 15. Auflage 1976, VEB Deutscher Verlag d. Wissenschaften Berlin, 655

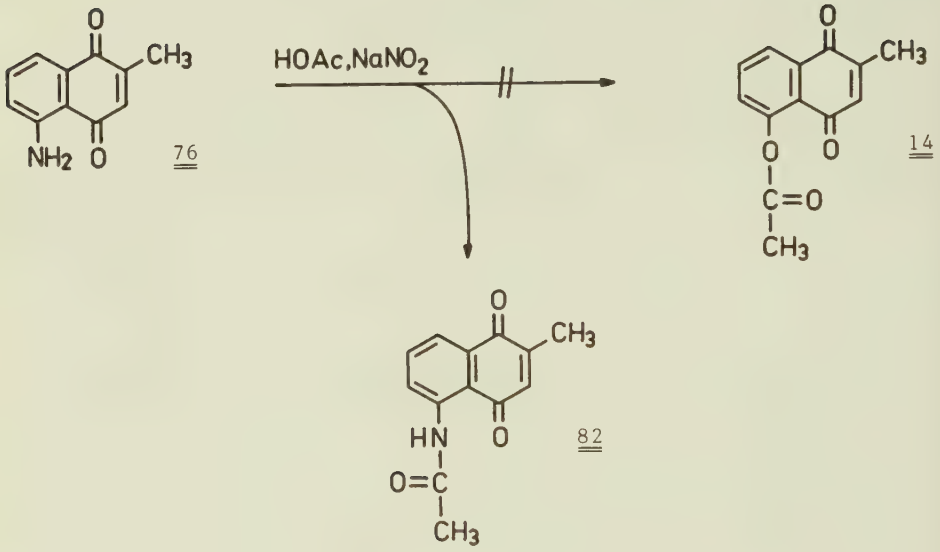


Kozlov und Belov[34] beschrieben eine Diazotierung von 1-Aminoanthrachinon (78) in Eisessig mit trockenem Natriumnitrit oder Nitrosylacetat. Dabei erhielten sie das Diazoniumacetat 79, welches isoliert werden konnte. Durch Erhitzen des Diazoniumacetats in Wasser gewannen sie das 1-Hydroxyanthrachinon (80), während beim Erhitzen in Essigsäure lediglich Stickstoff austrat und 1-Acetoxyanthrachinon (81) erhalten wurde.
Analog dieser Vorschrift wurde 76 in Eisessig gelöst und trockenes Natriumnitrit bei 30-40 °C zugesetzt. Es entstand jedoch nicht das Acetylplumbagin (14), sondern das Acety-

---

34 V.V. Kozlov und B.I. Belov, Zhur. Obshchei Khim. 29, 3450 (1959); ref.: C. A. 54, 15336 (1960)

lierungsprodukt 82 der Ausgangsverbindung.

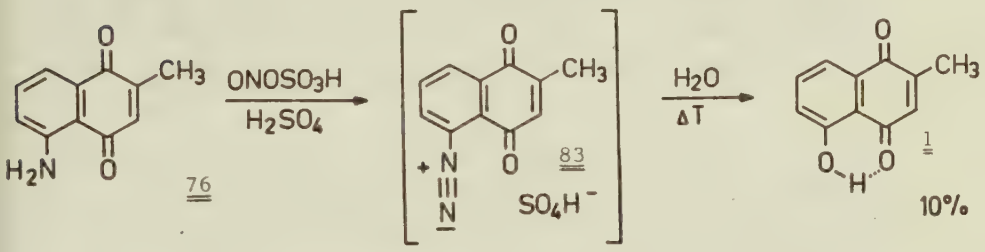


Einige schwach basische Amine lassen sich, wenn es sich um besonders reaktionsträge Verbindungen handelt, ausschließlich in nahezu wasserfreien Säuren diazotieren[35]. Als diazotierendes Agens dient dabei fast immer Nitrosylschwefelsäure. Das hat den Vorteil, daß das Diazotierungsmittel im Überschuß zugegeben werden kann, und die schwach basischen Amine in konzentrierten Säuren meist gut löslich sind. So wurde 76 bei 15 °C

---

35 Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag Stuttgart, Bd. 10/3 S. 22, 1965

mit einem 25 proz. Überschuß an Nitrosylschwefelsäure versetzt und 4 Stunden gerührt.



76 83 1

Danach wurde der Ansatz auf Eis gegeben. Es fiel jedoch kein Diazoniumsulfat aus. Nach 2 stündigem Kochen unter Rückfluß konnte Plumbagin (1) mit lediglich 10% Ausbeute ausgeschüttelt werden.

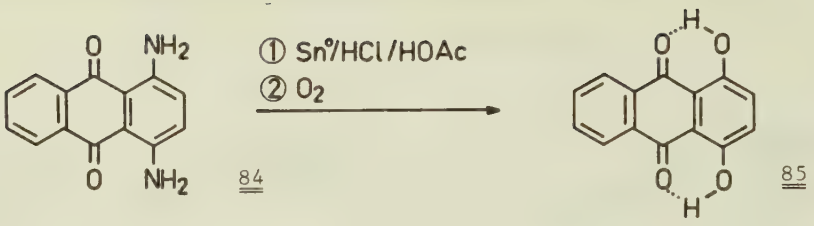
Da Nitrosylschwefelsäure als stärkstes Diazotierungsmittel gilt, kann die Einführung der Hydroxylgruppe mit höherer Ausbeute nur auf andere Weise erfolgen.

In bestimmten Fällen gelingt die hydrolytische Abspaltung einer direkt am aromatischen Ringsystem stehenden Aminogruppe, die unter Bildung von Ammoniak zum entsprechenden Phenol führt[36].

$$Ar\text{-}NH_2 + H_2O \longrightarrow Ar\text{-}OH + NH_3$$

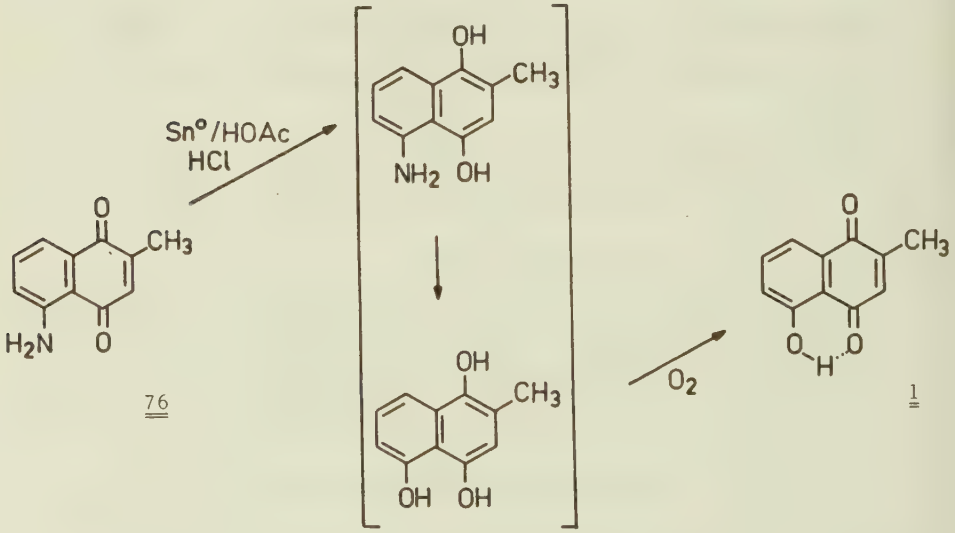
---

36 Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag Stuttgart, Bd. 6/1c S. 230, 1976



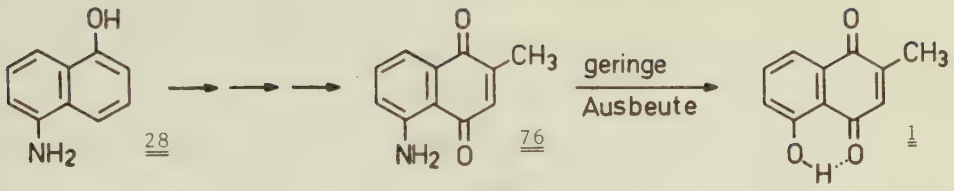
84 85

Zum Beispiel wurde das 1,4-Diaminoanthrachinon (84) unter gleichzeitiger Reduktion zum Leukochinizarin hydrolysiert, das anschließend mit Luftsauerstoff zum Chinizarin (85) reagiert.



76 1

Das Erhitzen von 76 mit Zinn in einem Eisessig/Salzsäure-Gemisch führte jedoch lediglich zu etwa 6% an Plumbagin (1).



Insgesamt zeigte die Reaktionsfolge, daß die Darstellung von Plumbagin (1) ausgehend von 5-Amino-1-naphthol (28) möglich ist, aber keine effektive Synthese darstellt, weil es nur unter drastischen Bedingungen, und selbst dann nur unvollkommen gelingt, die Aminogruppe in eine Hydroxylfunktion umzuwandeln.

7 5-ACETAMIDO-1-NAPHTHOL ALS STARTKOMPONENTE

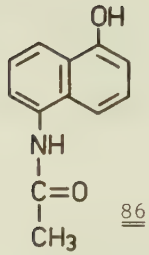
Bei dem Versuch, 5-Amino-1-naphthol (28) als Startkomponente für die Plumbagin-Synthese zu benutzen, traten u. a. Schwierigkeiten bei der Hydrogenolyse der Aminomethylverbindungen auf. Es war deshalb von Interesse, die Frage zu klären, ob eine N-Acetylierung hier zu besseren Ergebnissen führen würde.

7.1 Aminomethylierung mit primären und sekundären Aminen

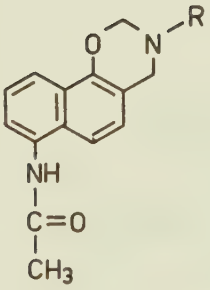
5-Acetamido-1-naphthol (86) läßt sich einfach aus dem Amin (28) mit Acetanhydrid darstellen[37].

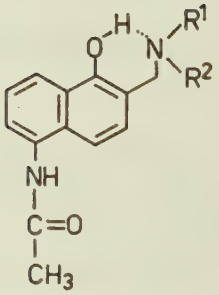
---

37 H.E. Fierz-David, L. Blangey und W. von Krannichfeldt, Helv. Chim. Acta, 30, 816 (1947)



86





93 R=

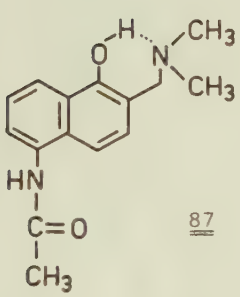
94 R= $-CH_2-$

	87	88	89
R^1=	CH_3	C_2H_5	
R^2=	CH_3	C_2H_5	

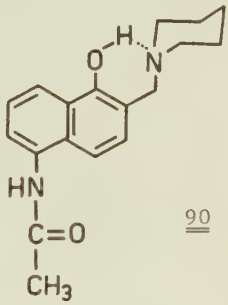
	90	91	92
R^1=			
R^2=			

Im Gegensatz zu 28 lieferte 86 mit allen untersuchten primären und sekundären Aminen Mannichbasen in sehr guten Ausbeuten. Das bestätigte die Vermutung, daß bei der Aminomethylierung von 28 Nebenreaktionen auftreten, welche auf Reaktionen der freien Aminogruppe mit Formaldehyd zurückzuführen sind.

7.2 Hydrogenolyse der Mannichbasen



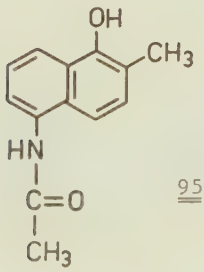
87



90

Pd-C / H2

Pd-C / H2

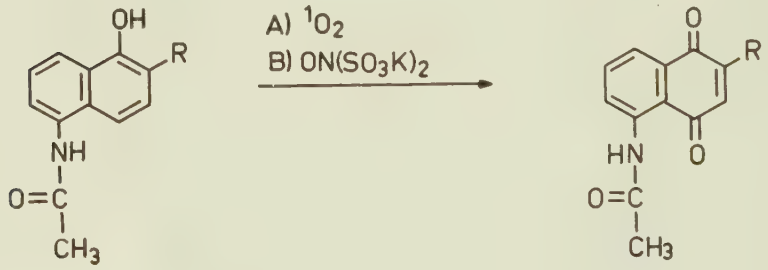


95

Wie schon bei der Aminomethylierung machte sich auch bei der Hydrogenolyse die N-Acetylierung vorteilhaft bemerkbar. 87 und 90 ließen sich mit Wasserstoff und Palladium/Kohle unter Niederdruck unproblematisch zum Methylderivat 95 desaminieren. Die Ausbeuten lagen zwischen 80 und 88%.

7.3 Oxidation zum Chinon

Sowohl das Ausgangsprodukt 86 als auch das 2-Methylderivat 95 lassen sich photochemisch und auch mit Kaliumnitrosodisulfonat gleichermaßen gut zu den Chinonen 96 bzw. 82 oxidieren.



86 R=H

95 R=CH3

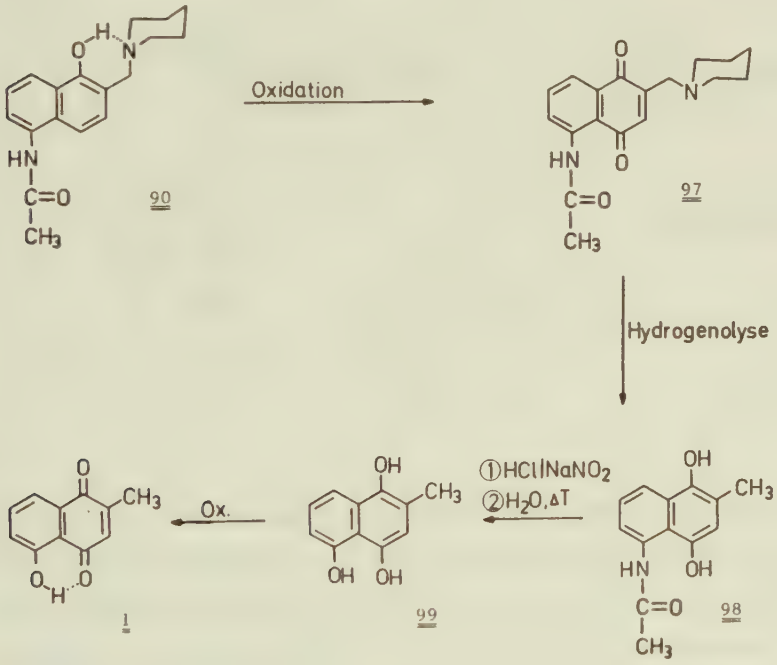
96 R= H

82 R= CH3

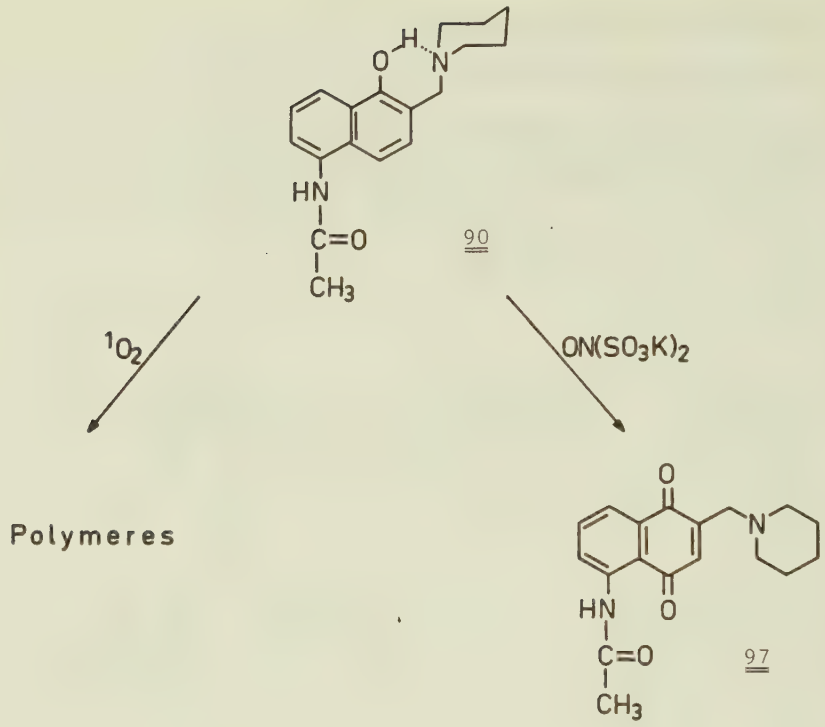
Im Gegensatz zu den Esterbindungen der Substanzen 54 und 59 sind die Amidbindungen der Verbindungen 86 und 95 unter den Bedingungen der Photooxidation äußerst stabil. Durch die Amid-

funktion wurde auch die Polymerisation, die bei den freien Aminen 75 und 76 während der Bestrahlung einsetzte, verhindert.

Wegen der großen Stabilität und leichten Zugänglichkeit der 5-Acetamido-1-naphtholmannichbasen wurde versucht, stellvertretend für diese Substanzen, das Piperidinomethylderivat 90 ohne vorausgehende Hydrogenolyse zu oxidieren.

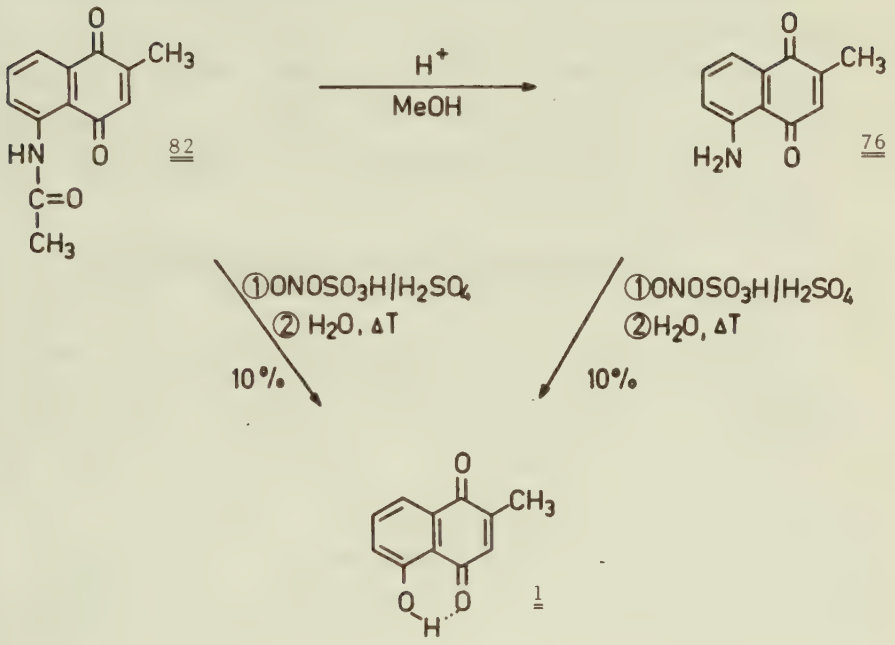


Eine anschließende Hydrogenolyse des Aminomethylchinons 97 sollte zum Hydrochinonderivat 98 führen. Die Vermutung lag nahe, daß hier nach der Entacetylierung die Einführung der Hydroxylgruppe in das Naphthalinderivat wesentlich leichter erfolgt als bei dem vinylogen Säureamid 76.



Die Oxidation der Mannichbase 90 mit Singulettsauerstoff lieferte nur polymeres Material, das nicht analysiert werden konnte. Mit Kaliumnitrosodisulfonat trat rasch eine Umsetzung ein, die nach dünnschichtchromatischer Kontrolle quantitativ zu sein schien schien. Die Isolierung von 97 brachte jedoch nur eine geringe Ausbeute, da die Substanz sehr leicht zersetzlich ist. Selbst äußerst rein erhaltene Kristalle zersetzen sich im geschlossenen Gefäß schon nach kurzer Zeit, sodaß eine Identifizierung, nicht aber weitere Umsetzungen möglich waren.

7.4 Spaltung des Amids und Diazotierung



Das 2-Methylchinonderivat 76 war über die Vorstufen mit acetylierter Aminofunktion gut zugänglich. Die Spaltung des Amids in Methanol mit Salzsäure verlief quantitativ. Die direkte Umsetzung von 82 mit Nitrosylschwefelsäure in konzentrierter Schwefelsäure und anschließendes Erhitzen in verdünnter schwefelsaurer Lösung führte zu Plumbagin (1). Die Ausbeute konnte jedoch im Vergleich zur Diazotierung und Verkochung von 76 nicht gesteigert werden. Auch die hydrolytische Abspaltung der Aminogruppe verlief nicht in höheren Ausbeuten, wenn 82 direkt eingesetzt wurde.

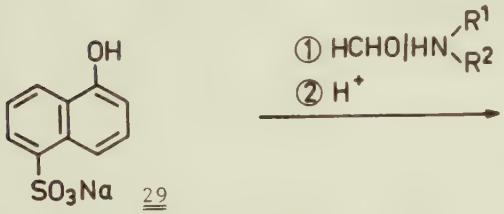
Die Hoffnung, die N-Acetylierung würde sich, wie bei den vorausgegangenen Reaktionen, auch hier positiv auswirken, erfüllte sich nicht.

8 NATRIUM-5-HYDROXY-1-NAPHTHALINSULFONAT ALS START-KOMPONENTE

Als leicht zugängliche Ausgangssubstanz für eine Plumbagin-Synthese bot sich Natrium-5-hydroxy-1-naphthalinsulfonat (29) an, dessen Aminomethylierung bereits bekannt war.

8.1 Aminomethylierung mit sekundären Aminen

Seeboth und Bornowski[28] beschrieben die Darstellung von Methylnaphthol-(1)-sulfonsäuren aus den entsprechenden aminomethylierten Verbindungen.



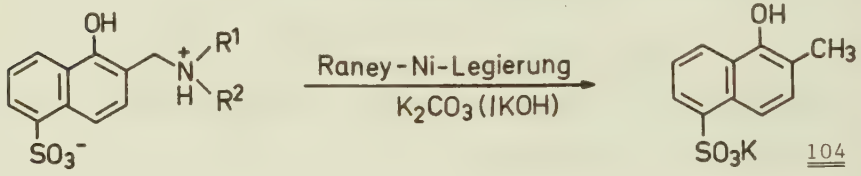
29

	100	101	102	103
R^1=	CH_3	C_2H_5		
R^2=	CH_3	C_2H_5		

Nach dieser Vorschrift wurden die Verbindungen 101, 102 und 103 dargestellt. Analog ließ sich auch das nicht beschriebene Dimethylaminoderivat 100 herstellen. In saurer, wäßriger Lösung fielen die Sulfonsäuren als innere Salze an.

8.2 Hydrogenolyse der Mannichbasen

Auch die Hydrogenolyse der aminomethylierten Naphthol-(1)-sulfonsäuren 101 und 103 in warmer Kaliumcarbonatlösung mit Raney-Nickel-Aluminium-Legierung war bereits beschrieben[28]. Diese führte zwar zum Methylderivat 104, die angegebene Ausbeute von 90% konnte jedoch nicht reproduziert werden.



104

101 $R^1 = C_2H_5$, $R^2 = C_2H_5$

103 R^1 = , R^2 =

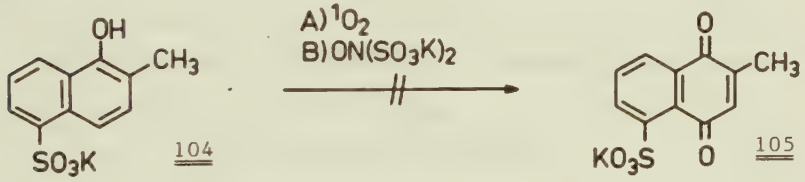
Die Verbindung 103 war in der vorgeschriebenen Kaliumcarbonatlösung unlöslich und wurde nicht desaminiert. Erst durch Zugabe von Kaliumhydroxid ging das Betain 103 teilweise in Lösung und wurde umgesetzt. Die Isolierung von 104 aus dem wäßrigen Ansatz war sehr verlustreich. Es konnten nur 28% Ausbeute erzielt werden.

Die Verbindung 101 bereitete keine Löslichkeitsprobleme, doch auch ihre Hydrogenolyse ergab nur 22% an 2-Methylderivat 104, was ausschließlich an der Isolierung des wasserlöslichen Produktes lag.

Ohne weitere Optimierung unter wesentlicher Verbesserung der Ausbeute ist eine effektive Plumbagin-Synthese über diese Stufe nicht möglich.

8.3 Oxidation zum Chinon

Das in geringer Ausbeute erhaltene Naphtholsulfonat 104 wurde in Methanol in Gegenwart von Sauerstoff und Methylenblau bestrahlt, führte aber nicht zum erwarteten Chinon 105. Das Naphthol 104 lag nach Verdampfen des Lösungsmittels neben Methylenblau in unveränderter Form vor.



104 105

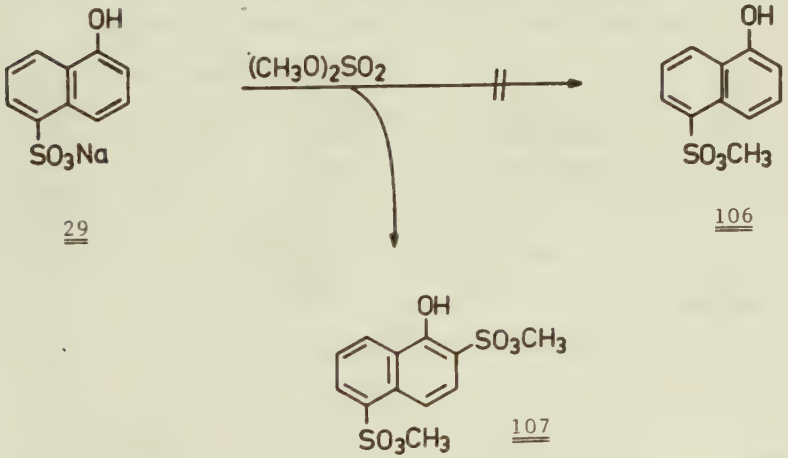
Durch Oxidation von 104 mit Fremy's Salz konnte das Chinon 105 ebenfalls nicht dargestellt werden. Das Problem lag in diesem Fall in der Isolierung des Reaktionsproduktes.
Phenoloxidationen mit Fremy's Salz sind pH-abhängig und verlaufen am besten in einer methanolisch/wäßrigen Lösung von Kaliumdihydrogenphosphat[21]. Aus dem Oxidationsmittel selbst entstehen, eine quantitative Umsetzung vorausgesetzt, Kaliumimidodisulfonat und Kaliumhydroxylamindisulfonat zu gleichen Teilen[30].

Bei der Oxidation von 104 war daher zwischen dem erwarteten Produkt und den anorganischen Salzen ein Gewichtsverhältnis von 1:3 zu erwarten. Das organische Salz ließ sich auch durch Einsatz von Benzyltriphenylphosphoniumchlorid als Phasentransferkatalysator nicht in ein organisches Lösungsmittel überführen. So war keine Aussage möglich, ob das Chinon 105 entstand und lediglich nicht zu isolieren war, oder ob überhaupt keine Umsetzung stattgefunden hat. Alle Versuche, das Reaktionsprodukt ohne Abtrennung der anorganischen Salze in ein lipophiles Derivat zu überführen, schlugen fehl. Auch eine Alkalischmelze vom Oxidationsansatz führte nicht zum Plumbagin (1).

Da nicht zu erwarten war, daß durch den Einsatz anderer anorganischer Oxidationsmittel die Isolierung des Chinons entscheidend vereinfacht werden könnte, wurde versucht, die Ausgangsverbindung 29 in ein Sulfonsäurederivat zu überführen, das mit organischen Lösungsmitteln ausgeschüttelt werden konnte.

8.4 Umsetzung von Natrium-5-hydroxy-1-naphthalinsulfonat mit Dimethylsulfat

Aromatische Sulfonsäuremethylester lassen sich durch Erhitzen von sulfonsauren Salzen mit Dimethylsulfat darstellen. Dieses kann ohne Lösungsmittel oder vorzugsweise in Acetonitril geschehen[38,39].



29 106 107

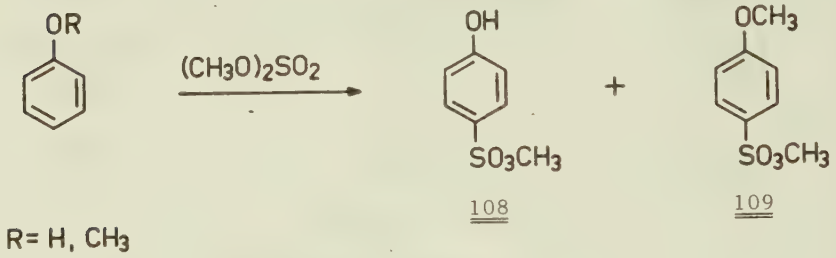
Eine entsprechende Umsetzung des Natriumsulfonats 29 mit

---

38 Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag Stuttgart, Bd. 9 S. 669, 1955

39 Methodicum Chimicum, Georg-Thieme-Verlag Stuttgart, Bd. 7 S. 726, 1976

Dimethylsulfat lieferte ohne Lösungsmittel ebenso wie mit Acetonitril nicht die erwartete Verbindung 106, sondern die neue Substanz 107. Das Massenspektrum und die Elementaranalyse der erhaltenen Substanz besagten, daß ein Wasserstoff durch eine weitere Methylsulfonatgruppe substituiert worden sein mußte.
Derartige Reaktionen wurden unseres Wissens bisher nur in der Benzolreihe beschrieben.



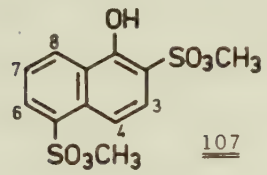
108 109

So ergab die Umsetzung von Phenol mit Dimethylsulfat durch Simon und Frèrejaque[40] hauptsächlich p-Phenolsulfonsäuremethylester (108) und wenig p-Anisolsulfonsäuremethylester (109). Bei der Umsetzung von Anisol statt Phenol erhielten sie umgekehrt überwiegend 109, überraschenderweise aber auch das entmethylierte Produkt 108.
Diese Ergebnisse ließen für das Produkt der Reaktion von 29

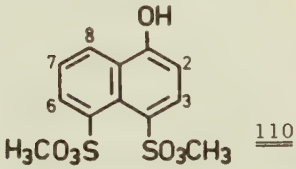
---

[40] L.-J. Simon und M. Frèrejaque, C. R. Acad. Sci. 176, 900 (1923)

mit Dimethylsulfat in Analogie die Struktur 110 erwarten.

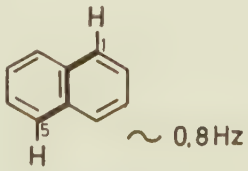


107



110

Das ^{1}H-NMR-Spektrum des tatsächlichen Produkts 107 zeigt bei 7,81 - 7,61 ppm näherungsweise ein Triplett, das dem Proton am C-7 zukommt. Das Dublett bei 7,83 - 7,71 ppm kann nur einem Proton des "Phenolringes" zugeordnet werden, da eine m-Kopplung fehlt. Die entsprechende o-Kopplung dazu findet sich im Doppeldublett bei 8,29 - 8,16 ppm wieder. Die zusätzliche Aufspaltung muß auf eine "long-range" -Kopplung mit einem Proton des nichtphenolischen Ringes zurückgeführt werden. Die Kopplungskonstante dazu beträgt ca. 0,9 Hz und tritt im aufgespaltenen Doppeldublett bei 8,85 - 8,71 ppm, das dem Proton am C-8 entspricht, wieder auf.
Kopplungskonstanten dieser Größenordnung entsprechen bei Naphthalinderivaten p-Kopplungen bzw. Kopplungen zwischen Protonen des C-1 und des C-5[41)].



---

41 M. Hesse, H. Meier und B. Zeeh,
Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie,
2. Aufl., s. 152, Georg-Thieme-Verlag Stuttgart 1984

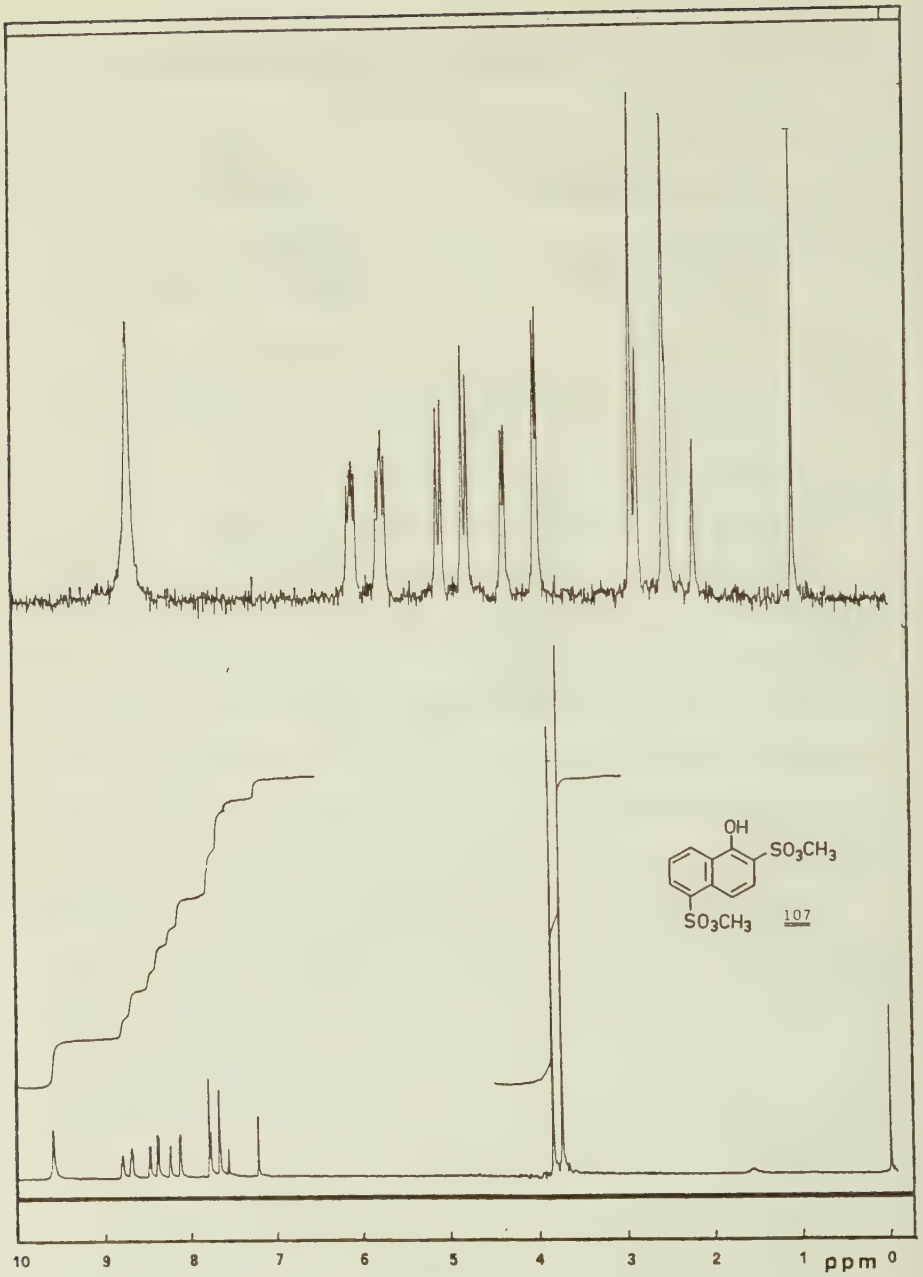
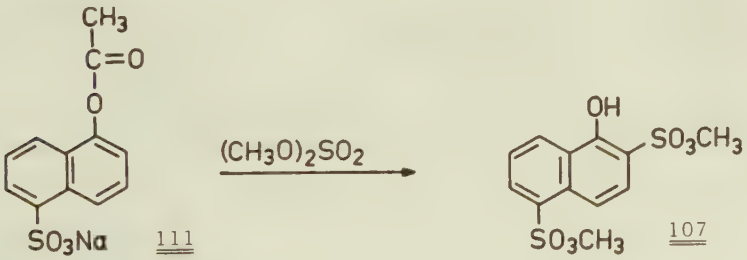


Abb. 7: ^{1}H-NMR-Spektrum von 107 in $CDCl_3$ (80 MHz)

Daraus folgt, daß es sich bei dem Disulfonsäureester um die Verbindung 107 handeln muß. Die Kopplungskonstante von ca. 0,9 Hz entspricht der Kopplung der Protonen an C-4 und C-8. Läge die Verbindung mit der Struktur 110 vor, müßte man für das Proton am C-2 im Vergleich zu dem Proton am C-7, durch den Einfluß der Hydroxylgruppe, ein zu hohem Feld verschobenes Dublett erwarten.

Die Einführung der Methylsulfonatfunktion in die o-Position zur Hydroxylgruppe könnte sterisch bedingt sein, wenngleich auch grundsätzlich 1,8-Naphthalindisulfonsäuren bekannt sind.



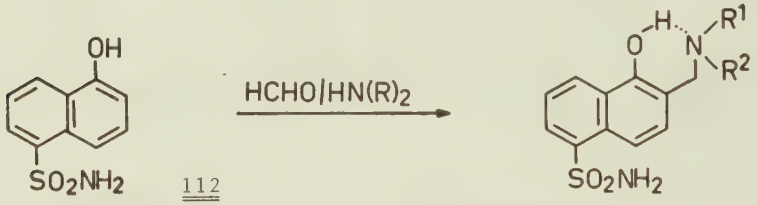
111 107

Auch die Einführung der Phenolschutzgruppe erwies sich als unwirksam, denn das Acetylderivat 111 lieferte mit Dimethylsulfat ebenfalls die Verbindung 107.

Da nun die direkte Darstellung des angestrebten Sulfonsäureesters 106 aus dem Natriumsulfonat 29 als nicht praktikabel ausschied, wurde das entsprechende Sulfonamid als Ausgangskomponente für eine Plumbagin-Synthese gewählt.

8.5 Aminomethylierung von 5-Hydroxy-1-naphthalinsulfonamid und anschließende Hydrogenolyse

Sulfonamide lassen sich als N-H-acide Substanzen mit Formaldehyd und sekundären Aminen in wäßriger oder alkoholischer Lösung am Stickstoff aminoalkylieren[42].
Bei der Aminomethylierung des Naphthalinsulfonamids 112 war demnach zwar mit den o-Phenolmannichbasen, aber auch mit dem Auftreten von N-substituierten Mannichbasen zu rechnen.



112

	113	114	115
R^1=	CH_3	C_2H_5	
R^2=	CH_3	C_2H_5	

Die Umsetzung mit Formaldehyd und sekundären Aminen in Methanol führte jedoch ausschließlich zu den erwünschten Phenolmannichbasen, die aus dem Ansatz ausfielen. Die ^{1}H-NMR-Spektren belegten die Aminoalkylierung am Kohlenstoff.

---

42 H. Hellmann und G. Opitz, α-Aminoalkylierung, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße, 1960 S. 67

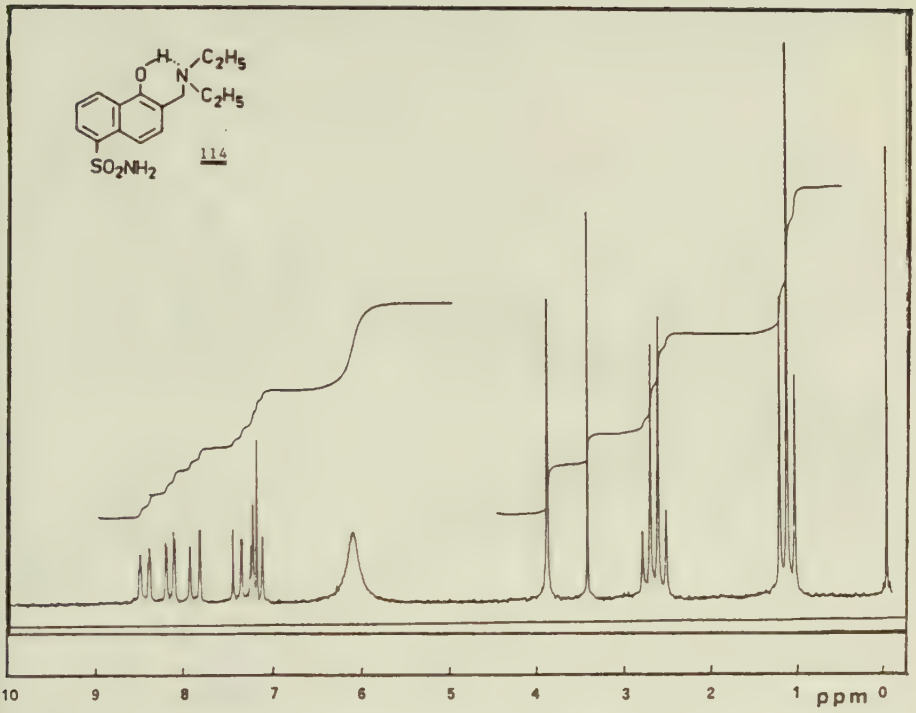
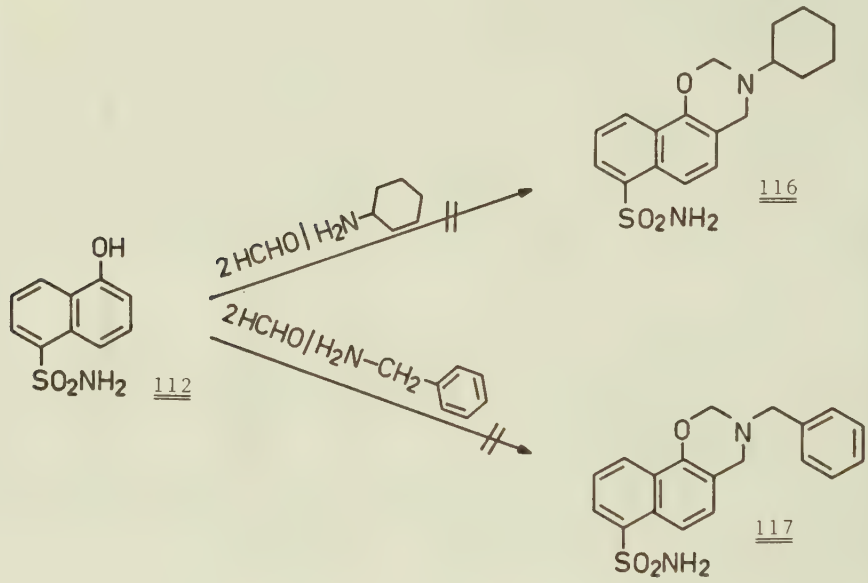


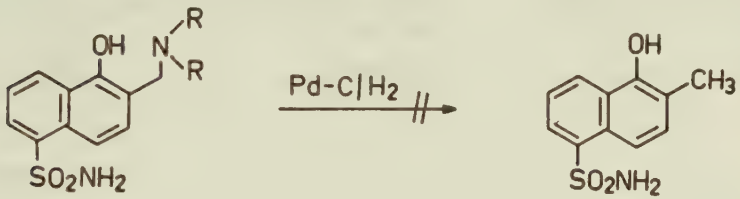
Abb. 8: ^{1}H-NMR-Spektrum von 114 in $CDCl_3$ (80 MHz)

Nachdem die Aminomethylierung mit sekundären Aminen einheitlich verlaufen war, wurden auch primäre Amine eingesetzt.



Die erwarteten Oxazinverbindungen 116 und 117 konnten jedoch nicht gewonnen werden. Die Reaktionen mit 2 Äquivalenten Formaldehyd und jeweils 1 Mol Cyclohexylamin bzw. Benzylamin lieferten Harze, die nicht zu analysieren waren.

Bei der Niederdruckhydrierung der Aminomethylverbindungen 113 und 114 mit Palladium/Kohle zeigte sich diese Verbindungsklasse vollkommen inert. Nach 12 Stunden war keine Umsetzung der Mannichbasen festzustellen.

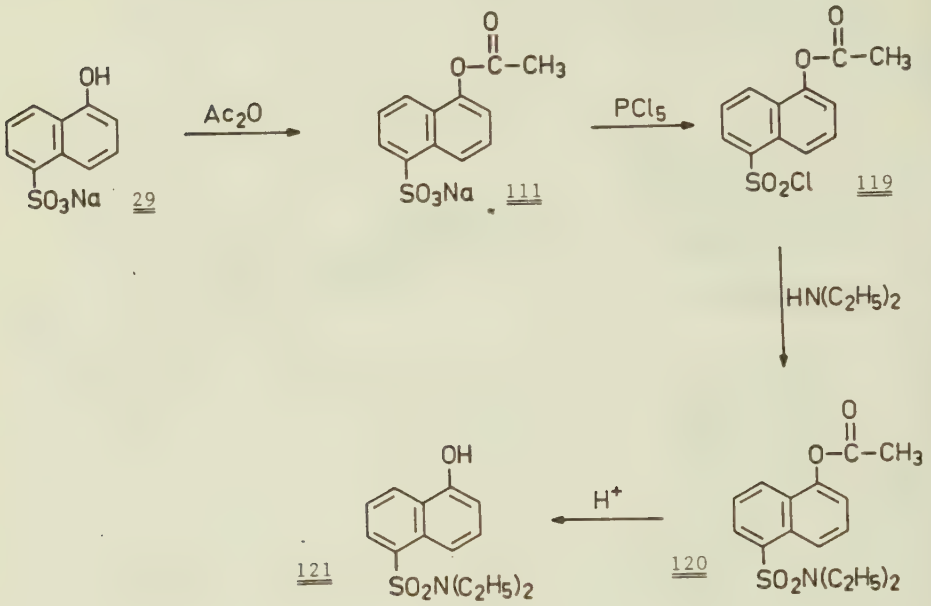


113 R=CH_3
114 R=C_2H_5

118

Wie schon im Falle der 5-Amino-1-naphtholmannichbasen 66 und 67 wurde vermutet, durch die primäre Aminogruppe der Sulfonamidfunktion könnte die Aktivität des Katalysators herabgesetzt worden sein.
Daher sollten N,N-disubstituierte Sulfonamidmannichbasen dargestellt und hydriert werden.

8.6 Aminomethylierung und anschließende Hydrogenolyse von N,N-Diethyl-5-hydroxy-1-naphthalinsulfonamid

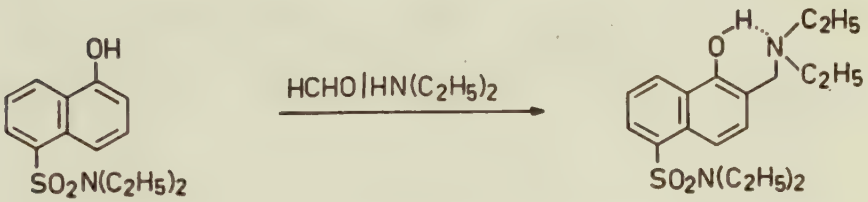


Die Darstellung des Sulfochlorids 119 mit Phosphorpentachlorid aus dem Natriumsulfonat 29[43)] konnte erst nach der Acetylierung der Hydroxylgruppe erfolgen, um der Bildung eines Phosphorsäureesters vorzubeugen. Durch Versetzen des Sulfochlorids 119 mit Diethylamin und anschließende Hydrolyse des Esters 120 wurde das Naphtholsulfonamid 121 dargestellt.

---

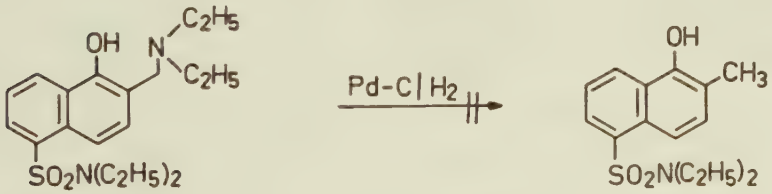
43 Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel, D.R.P. 463800

Erwartungsgemäß ließ sich das N,N-disubstituierte Sulfonamid 121 problemlos zur o-Phenolmannichbase 122 umsetzen.



121 122

Der erhoffte positive Effekt der Substitution des Sulfonamidstickstoffs bei der katalytischen Hydrierung der Aminomethylgruppe blieb jedoch völlig aus.



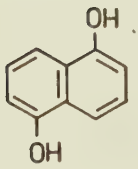
122 123

Die Niederdruckhydrierung der Base 122 mit Palladium/Kohle ergab, wie auch beim unsubstituierten Sulfonamid, keine Umsetzung. Die Ausgangsverbindung konnte unverändert zurückgewonnen werden.

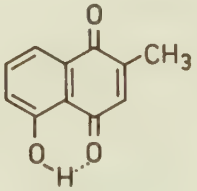
Nachdem das Sulfonat 29, sowie die Sulfonamide 112 und 121 nicht zum Syntheseziel geführt hatten, mußten andere Ausgangsmaterialien gewählt werden.

Die Synthese, die vom 5-Amino-1-naphthol (28) ausging, führte zwar zum Plumbagin (1), der Austausch der Aminogruppe gegen die Hydroxylgruppe, der den letzten Schritt der Synthese darstellte, reduzierte jedoch die Gesamtausbeute erheblich.

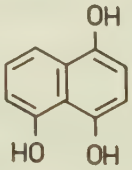
Daher erschien eine rationelle Darstellung des Plumbagins (1) nur möglich, ausgehend von Verbindungen, die in 5-Stellung bereits eine Sauerstoffunktion besitzen.



4



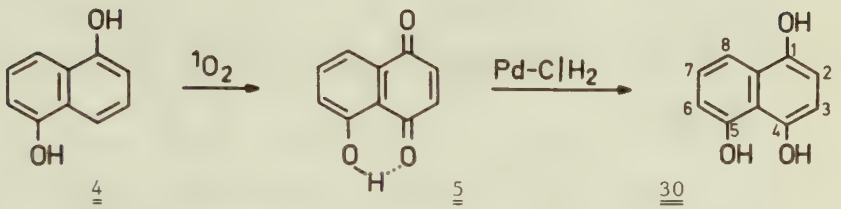
1



30

Nachdem die erste Synthese, die auf dem Naphthalindiol (4) basierte, erfolgreich verlaufen war, bot sich das 1,4,5-Naphthalintriol (30) als weitere Ausgangsverbindung an.

9 1,4,5-NAPHTHALINTRIOL ALS STARTKOMPONENTE



4 5 30

Die Einführung der Methylgruppe in die 2-Stellung des Triphenols 30 sollte auch hier durch Aminomethylierung und anschließende Hydrogenolyse erfolgen.

Durch die drei phenolischen Hydroxylgruppen besitzt 30 an den C-Atomen 2,3 und 6 Angriffspunkte für eine Aminomethylierung. Daher war geplant, die Hydroxylgruppen an den C-Atomen 4 und 5 mit Dihydroxyphenylboran zu schützen, um die Aminomethylgruppe gezielt in die Position 2 zu dirigieren.

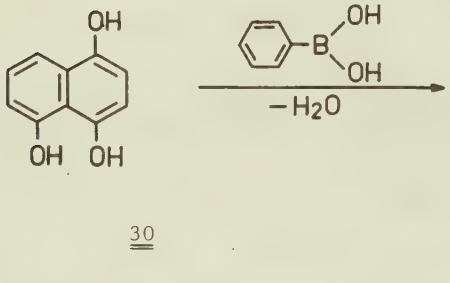
1,4,5-Naphthalintriol (30) wurde von Mylius[44] erstmals durch Reduktion von Juglon (5) dargestellt und als "α-Hydrojuglon" bezeichnet. Er machte jedoch keine Angaben bezüglich des Reduktionsmittels und der Ausbeute.

Die katalytische Hydrierung des Chinons 5 in Ether ergab fast quantitativ 30, da eine langwierige Aufarbeitung der leicht oxidablen Verbindung auf diese Weise entfiel.

---

[44] F. Mylius, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 17, 2413 (1884)

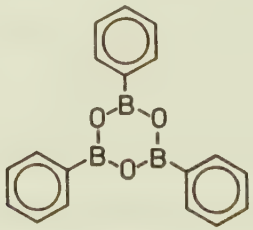
9.1 Kondensation mit Dihydroxyphenylboran



30 124

Die Darstellung des Naphtho-1,3,2-dioxaborins 124 erfolgte analog einer Vorschrift von Pailer und Fenzl[45], die durch Umsetzung von 1,8-Naphthalindiol mit Dihydroxyphenylboran in Toluol unter Azeotropdestillation den ersten Vertreter dieser Verbindungsklasse erhielten.

124 fiel bei dem Abkühlen aus Toluol kristallin an. Nach dem Filtrieren verblieben Reste des Reaktionsproduktes und Spuren einer weiteren Substanz im Lösungsmittel.



125

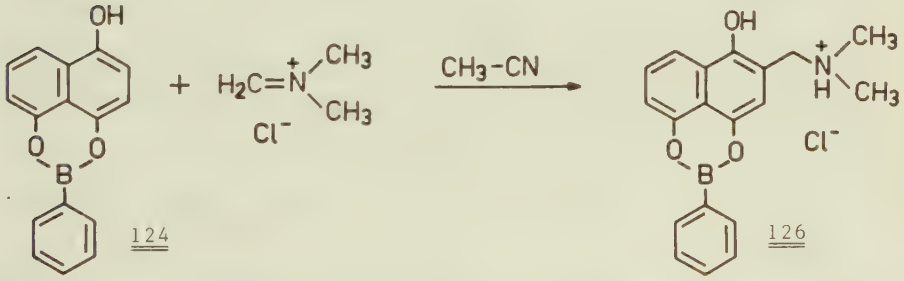
---

45 M. Pailer und W. Fenzl, Monatsh. Chem. 92, 1294 (1961)

Bei dem Nebenprodukt handelte es sich um Triphenylboroxin (125), das cyclische, sechsgliedrige Anhydrid des Dihydroxyphenylborans, das bereits beschrieben war[46].

9.2 Umsetzung mit N,N-Dimethylmethyleniminiumchlorid

Aufgrund der starken Hydrolyseempfindlichkeit der Dioxaorganoborderivate konnte die Verbindung 124, die auch als Phenylboronsäureester aufgefaßt werden kann, nicht auf konventionelle Art, d.h. in alkoholisch-wäßriger Lösung mit Formaldehyd und freiem Amin, aminomethyliert werden.



124 126

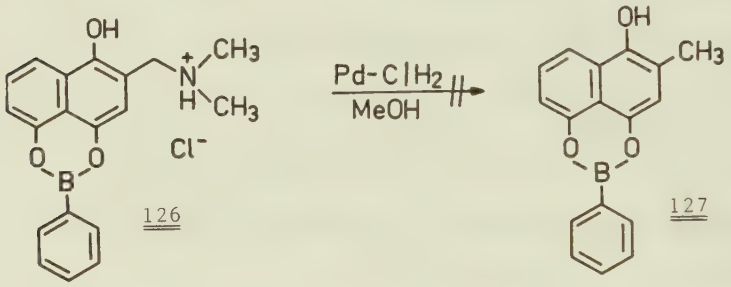
Durch Umsetzung von 124 mit N,N-Dimethylmethyleniminiumchlorid in wasserfreiem Acetonitril entstand erwartungsgemäß das Hydrochlorid 126, das sehr rein ausfiel. Jeder Versuch, die stark hygroskopische und hydrolyseempfindliche Substanz umzukristallisieren, schlug fehl.

---

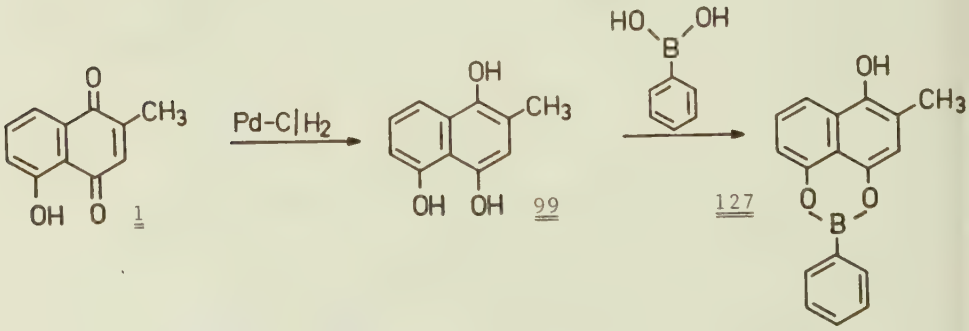
46 P.A. Mc Cusker und H.S. Makowski, J. Am. Chem. Soc. 79, 5185 (1957)

9.3 Hydrogenolyse der Mannichbase

Die katalytische Hydrierung von 126 in Methanol verlief uneinheitlich.



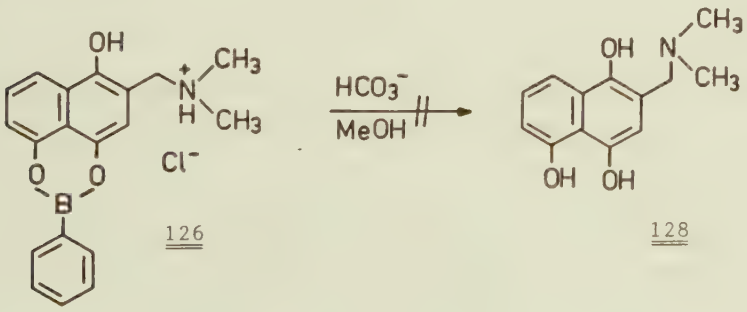
Nach Beendigung der Wasserstoffaufnahme zeigten sich auf dem Dünnschichtchromatogramm mehrere Flecke.



Da eine Auftrennung des Hydrieransatzes nicht möglich war, wurde das 2-Methylderivat 127 als Vergleichssubstanz aus dem

von Madinaveitia und Olay[47] als "α-Hydroplumbagin" bezeichneten Naphthalintriol 99 mit Dihydroxyphenylboran dargestellt. Durch Vergleich der RF-Werte konnte gesichert werden, daß der Hydrieransatz die Verbindung 127 enthielt, wenn auch nur in sehr geringen Mengen. Es mußte deshalb angenommen werden, daß der Dioxaborinring zum Teil schon vor der Desaminierung von 126 durch Hydrolyse oder Umesterung gespalten worden war. Die geringe Wasserstoffaufnahme zeigte aber, daß die Desaminierung sehr unvollständig verlaufen ist. Nach Oxidation mit wäßriger Eisen(III)chloridlösung und Einengen des Ansatzes konnte aus dem Gemisch ca. 5% an Plumbagin (1) durch Sublimation gewonnen werden.

Um die Spaltung des Bor-Heterocyclus zu vermeiden, hätte in einem wasserfreien, aprotischen Lösungsmittel gearbeitet werden müssen. Das Ausweichen auf ein anderes Medium war jedoch unmöglich, da das Hydrochlorid 126 in unpolaren Lösungsmitteln unlöslich ist.

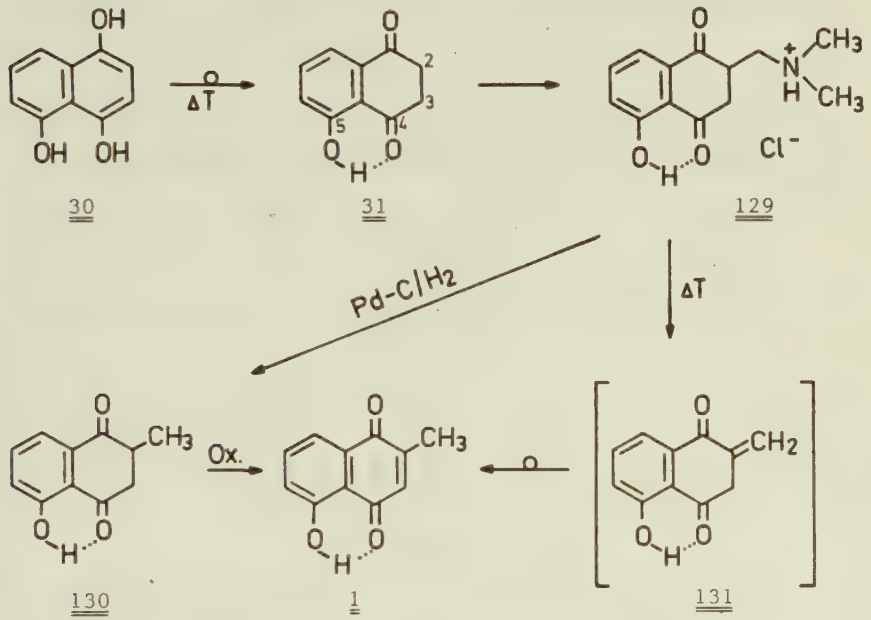


126 128

47 A. Madinaveitia und E. Olay, An. Soc. Esp. Fis. Quim. 31, 134 (1933)

Da die Desaktivierung der beiden Hydroxylfunktionen durch die Bildung des Dioxaborins nur für die Aminomethylierung von Bedeutung gewesen war, erschien es sinnvoll, bei gleichzeitiger Abspaltung der Schutzgruppe die Base 128 freizusetzen.
Die Isolierung von 128 gelang jedoch nicht, da bei gleichzeitiger Oxidation durch Luftsauerstoff immer ein Gemisch resultierte.
Aufgrund dieser Schwierigkeiten, die eine Plumbagin-Synthese in guter Ausbeute unmöglich machten, lag es nahe vom Naphthalintriol 30 zu dessem Isomeren, dem 2,3-Dihydrochinon 31, als Ausgangsverbindung überzugehen.

10 2,3-DIHYDRO-5-HYDROXY-1,4-NAPHTHOCHINON ALS STARTKOMPONENTE



30 31 129 130 1 131

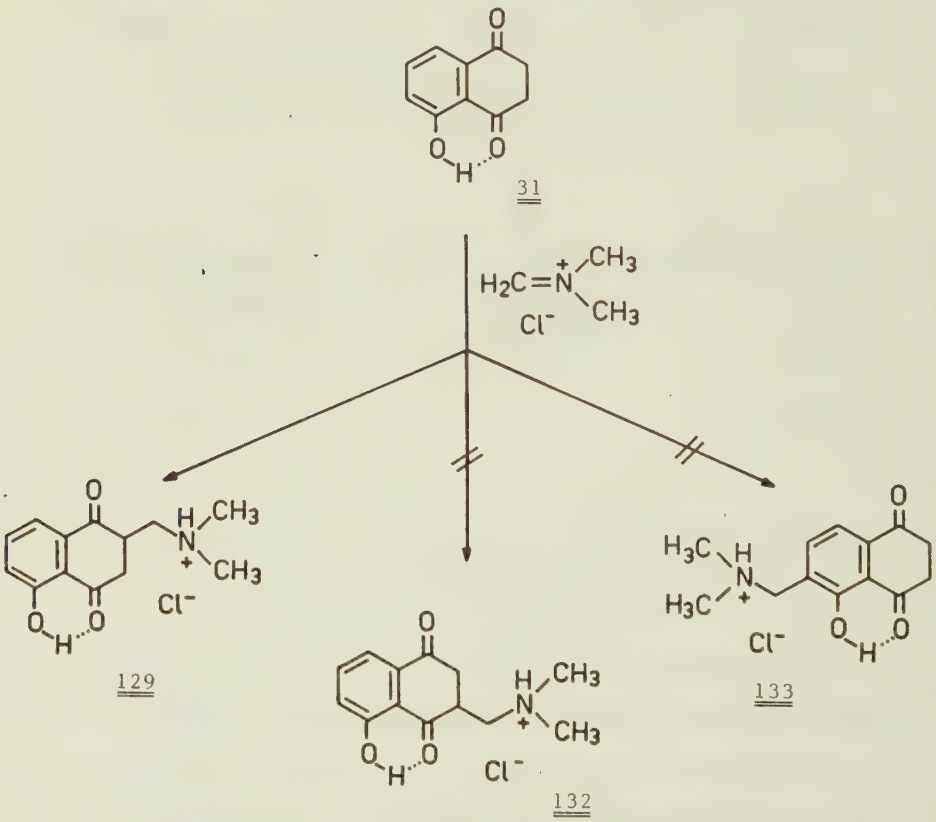
Falls es gelingen sollte, das 2,3-Dihydrojuglon (31) gezielt in 2-Stellung zu aminomethylieren, erschienen für die geplante Synthese zweierlei Wege möglich:

1) Durch Hydrogenolyse von 129 wäre das 2,3-Dihydroplumbagin (130) zugänglich, dessen Oxidation das Chinon 1 liefern würde.

2) Die Amin-Eliminierung aus der Ketonmannichbase 129 könnte über das entsprechende Vinylketon 131 durch Umlagerung der exocyclischen Doppelbindung direkt zum Plumbagin (1) führen.

Die von Mylius[44)] als "β-Hydrojuglon" bezeichnete Substanz 31 ließ sich nach der Methode von Willstätter und Wheeler[48)] aus dem α-Isomeren 30 darstellen, indem es für kurze Zeit in einem evakuierten Kölbchen über seinen Schmelzpunkt hinaus erhitzt wurde.

10.1 Umsetzung mit N,N-Dimethylmethyleniminiumchlorid



48 R. Willstätter und A.S. Wheeler, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 47, 2796 (1914)

Wie schon das Naphthalintriol 30 besitzt auch das Isomere 31 in den Positionen 2,3 und 6 mögliche Angriffspunkte für eine Aminoalkylierung. Demnach waren bei der Umsetzung mit N,N-Dimethylmethyleniminiumchlorid in Acetonitril die drei Hydrochloride 129, 132 und 133 als Reaktionsprodukte denkbar. Die Struktur 129 erschien jedoch am meisten begünstigt, da anzunehmen war, daß die Wasserstoffbrückenbindung der Ausgangsverbindung 31 zu einer Desaktivierung der C-3 und C-6 Stellungen führen würde. Die Reaktion mit dem Methyleniminiumsalz ergab tatsächlich ein einheitliches Produkt.

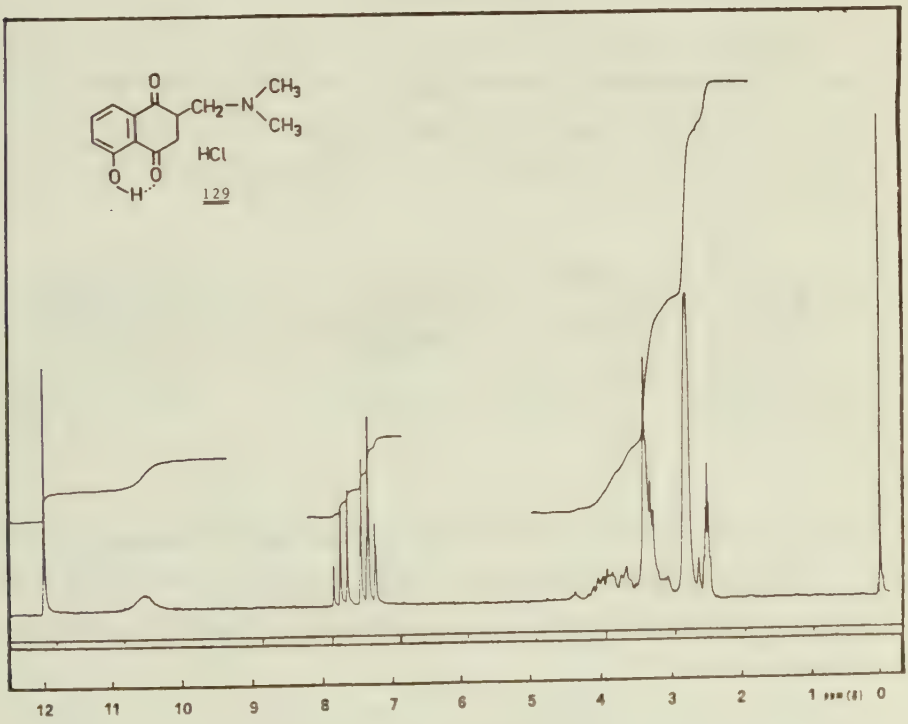
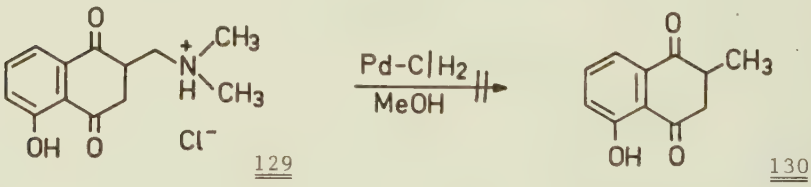


Abb. 9: ^{1}H-NMR-Spektrum von 129 in DMSO-d_6 (80 MHz)

Das ^{1}H-NMR-Spektrum der erhaltenen Substanz schloß lediglich die Phenolmannichbase 133 aus, da die Integration zwischen 7,90 und 7,29 ppm drei aromatische Protonen zeigte. Eine Unterscheidung zwischen den beiden möglichen Ketonmannichbasen 129 und 132 konnte mit spektroskopischen Methoden nicht erreicht werden. Das Vorliegen der Struktur 129 wurde erst durch die anschließende Desaminierung der Substanz und Identifizierung der Folgeprodukte nachgewiesen.

10.2 Hydrogenolyse der Mannichbase

Die Niederdruckhydrierung von 129 in Methanol mit Palladium/Kohle führte nicht zum Methylderivat 130.



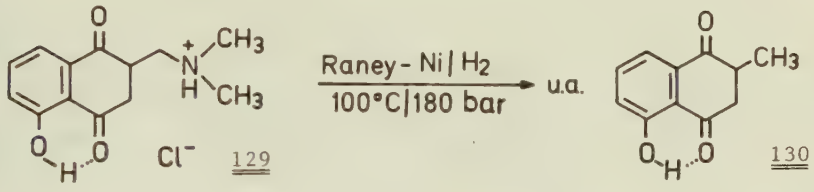
129 130

Nach acht Stunden war keine Wasserstoffaufnahme erfolgt. Für die Hydrogenolyse von Ketonmannichbasen und ihren Salzen werden meist drastischere Bedingungen benötigt als bei den Phenolmannichbasen[49].

---

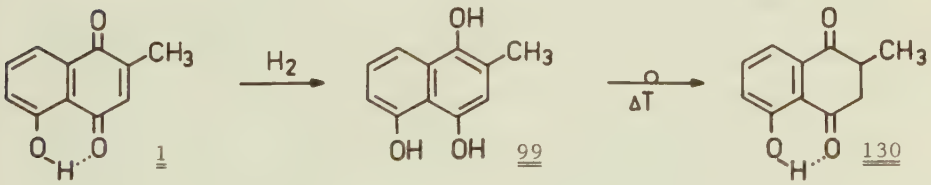
[49] H. Hellmann und G. Opitz, α-Aminoalkylierung, Verlag Chemie Weinheim/Bergstraße, 1960 S.248

So wurde 129 bei 100 °C einem Wasserstoffdruck von 180 bar ausgesetzt. Als Katalysator diente dabei Raney-Nickel. Nach acht Stunden zeigte das Dünnschichtchromatogramm ca. 7-8 Flecke.



129 130

Der Hydrieransatz enthielt als eines der Produkte die erwartete Verbindung 130. Diese konnte jedoch nicht isoliert, sondern lediglich durch dünnschichtchromatographischen Vergleich mit der unabhängig dargestellten Substanz nachgewiesen werden.

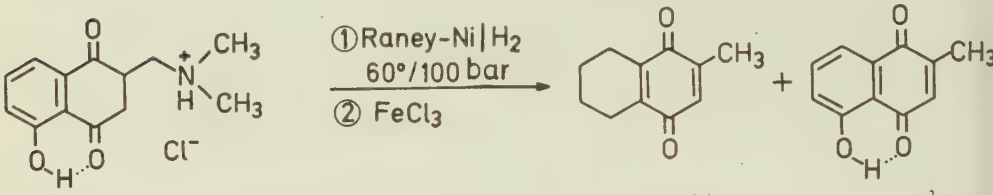


1 99 130

Die Synthese von 130 erfolgte analog der Darstellung des "β-Hydrojuglons" (31) und wurde von Madinaveitia und Olay[47] erstmals durchgeführt. Analog 31 wurde 130 "β-Hydroplumbagin" genannt.

Die Hydrierung von 129 unter milderen Bedingungen, bei 60 °C

und 100 bar Wasserstoff, verlief wesentlich überschaubarer, lieferte jedoch die gewünschte 2-Methylverbindung 130 ebenfalls nur in sehr geringer Ausbeute.



129 134 1

Stattdessen konnte überraschenderweise, nach Zugabe von Eisen(III)chlorid, das Chinonderivat 134 als Hauptprodukt dieser Reaktion isoliert werden.

Das ^{1}H-NMR-Spektrum von 134 zeigt kein austauschbares und kein aromatisches Proton mehr. Zwischen 6,55 und 6,49 ppm erschien ein Quadruplett, das dem Proton am C-3 entspricht, welches mit der Methylgruppe bei 2,02 ppm koppelt.

Durch die beiden Multipletts bei 2,50 - 2,34 ppm bzw. 1,76 - 1,57 ppm, die jeweils vier Protonen entsprechen, wird deutlich daß die Hydroxylgruppe abgespalten und der aromatische Ring der Verbindung 129 hydriert wurde.

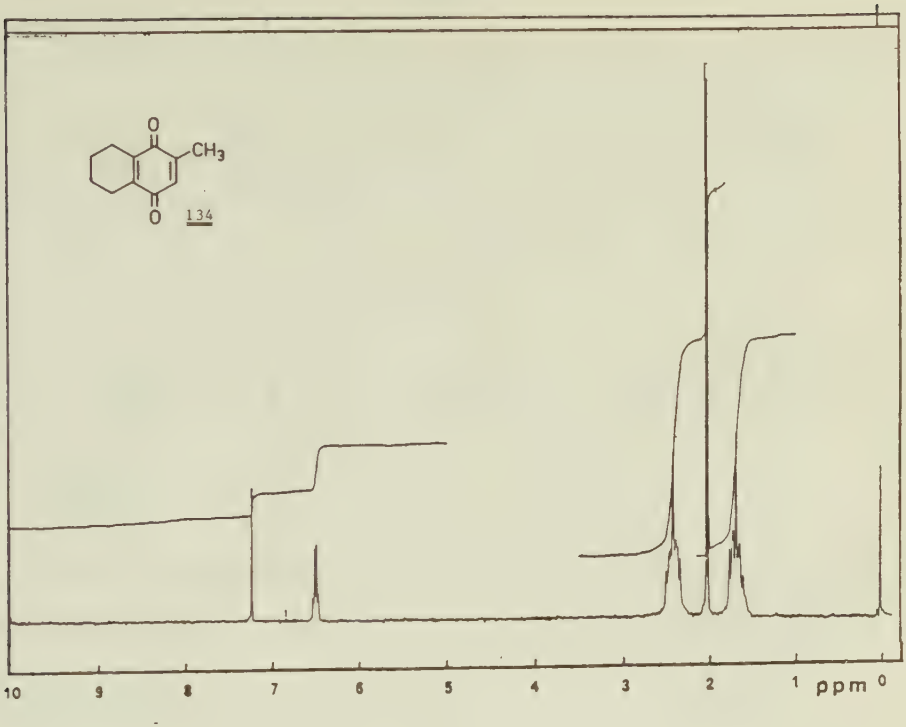


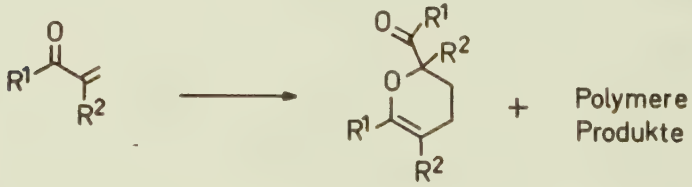
Abb. 10: ^{1}H-NMR-Spektrum von 134 in $CDCl_3$ (80 MHz)

Statt der leicht enolisierenden und oxidablen Verbindung 130 gelang es, dessen wasserdampfflüchtiges Oxidationsprodukt, Plumbagin (1), aus dem Hydrieransatz zu isolieren. Die Ausbeute an Plumbagin (1) betrug lediglich 3%. Damit war jedoch die Struktur 129 als Produkt der Aminomethylierung von 31 gesichert.

10.3 Thermische Amin-Eliminierung

Aminomethylverbindungen und Ammoniumsalze mit beweglichem Wasserstoff in β-Stellung zum Aminstickstoff neigen zur Abspaltung des Amin-Restes[50].

Für die präparative Darstellung dieser ungesättigten Verbindungen ist die thermische Zersetzung der Hydrochloride in trockenem Zustand oder in indifferenten Lösungsmitteln günstig. In vielen Fällen können die Reaktionsprodukte durch Destillation oder Wasserdampfdestillation isoliert werden.

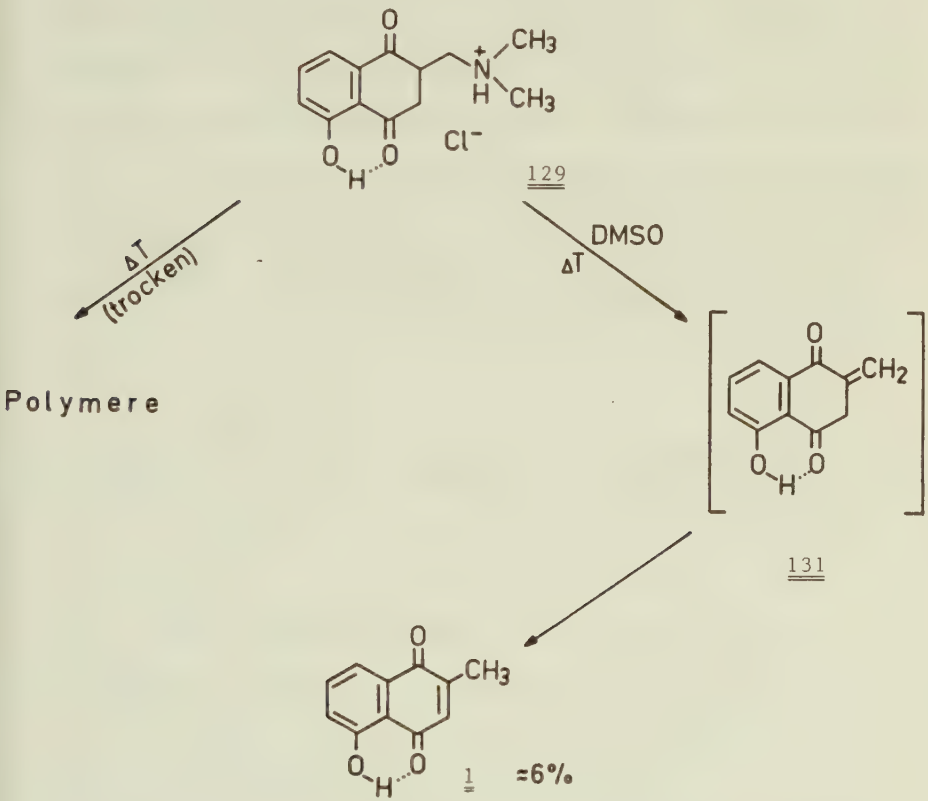


Bei der Amin-Eliminierung einiger Ketonmannichbasen stabili-

---

[50] H. Hellmann und G. Opitz, α-Aminoalkylierung, Verlag Chemie Weinheim/Bergstraße, 1960 S.246

sieren sich die entsprechenden Vinylketone unmittelbar nach dem Entstehen durch Dimerisierung in einer Diels-Alder-Reaktion zu Dihydro-4H-pyranen, oder sie polymerisieren[51].



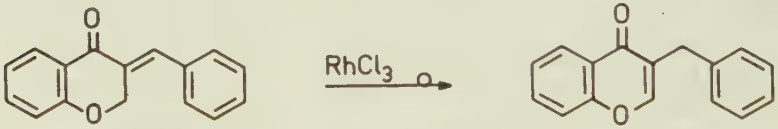
Das trockene Erhitzen von 129, das grundsätzlich die Voraussetzungen für eine Amin-Eliminierung besitzt, führte nur zu polymeren Produkten, die nicht analysiert werden konnten. Während das Erhitzen in Xylol oder Eisessig ebenfalls nur eine

---

51 M. Tramontini, Synthesis 1973, 703

verharzte, dunkle Masse lieferte, führte die Amin-Eliminierung in Dimethylsulfoxid zu Plumbagin (1), das allerdings nur in geringer Menge von den Nebenprodukten abgetrennt werden konnte. Die ungesättigte Verbindung 131 war nicht zu isolieren, da sie nach dem Entstehen wahrscheinlich sofort abreagiert, oder sich zum Chinon 1 stabilisiert. Es mußte daher die Isomerisierung zum Chinon beschleunigt werden, um andere Reaktionen zurückzudrängen.

Von Andrieux, Barton und Patin[52] wurden Umlagerungen von Verbindungen mit exocyclischen Doppelbindungen unter milden Bedingungen durch Rhodium-Katalyse beschrieben.



135 136

Sie erhielten in einem Chloroform/Ethanol/Wasser-Gemisch durch Zugabe von Rhodiumtrichloridlösung das 3-Benzylchromon (136) aus der Benzylidenverbindung 135 in quantitativer Ausbeute. Diese Wanderung der Doppelbindung aus der exocyclischen in die endocyclische Position ließ sich jedoch auf das Vinylketon 131 nicht übertragen. Der Anteil an polymeren Produkten zugunsten des Chinons 1 konnte nicht reduziert werden. Aufgrund der hohen Reaktivität der Verbindung 131, verglichen mit 135, blieb der

---

[52] J. Andrieux, D.H.R. Barton und H. Patin, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1976, 359

erwünschten Umlagerung vermutlich zuwenig Zeit.

Im Gegensatz zu der Reaktionsweise von 135 konnte die Bildung von Michaeladdukten ebenfalls nicht ausgeschlossen werden, zumal das Vinylketon 131 neben einer α,β-ungesättigten Keton-Partialstruktur auch ein acides Wasserstoffatom in Position 3 besitzt.

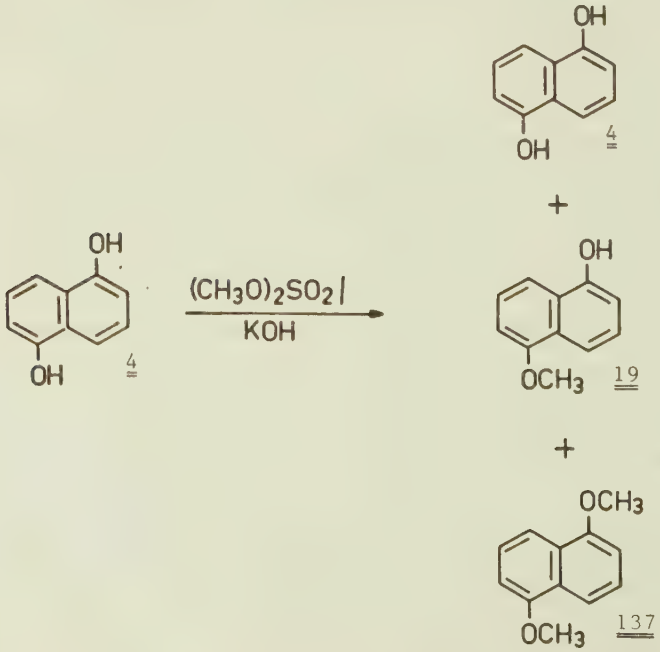
Da nach der katalytischen Hydrierung auch die Amin-Eliminierung keine präparativ ausreichende Ausbeute an Plumbagin (1) gebracht hatte, stellte sich auch das "β-Hydrojuglon" (31) als ungeeignete Ausgangsverbindung für eine ergiebige Synthese dar.

11 5-METHOXY-1-NAPHTHOL ALS STARTKOMPONENTE

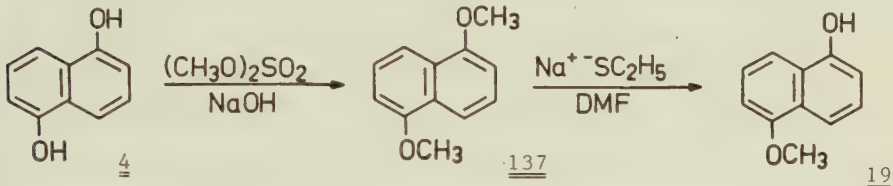
5-Methoxy-1-naphthol ist bereits bekannt. Es sollte eine weitere Reaktionsfolge, analog der ersten Synthese, bei der eine Acetylgruppe die Schutzfunktion übernahm, zulassen und mit anschließender Etherspaltung zum Plumbagin führen.

11.1 Synthese von 5-Methoxy-1-naphthol

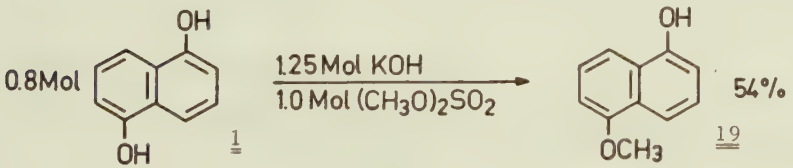
Der Versuch der direkten Darstellung von 19 aus dem Diol 4 mit äquimolaren Mengen Dimethylsulfat und Kaliumhydroxid führte zu den drei möglichen Produkten, der Ausgangsverbindung 4, dem Monoether 19 und dem Dimethoxynaphthalin 137. Dabei betrug der Anteil an 19 weniger als 30%.



Zwei Synthesen des Monoethers 19, die das Abtrennen der Nebenprodukte überflüssig machen, wurden von unterschiedlichen Arbeitsgruppen beschrieben.



Hannan, Barber und Rapoport[53] gingen von dem vollständig methylierten Produkt 137 aus. Die Spaltung von nur einer Etherfunktion erfolgte in Dimethylformamid mit Natriumhydrid und Ethanthiol bei 100 °C. Dabei wurde eine Ausbeute von 91% an 5-Methoxy-1-naphthol (19) angegeben. Beim Nacharbeiten dieser Vorschrift konnten jedoch tatsächlich nur 48% des Monomethylethers 19 erhalten werden.



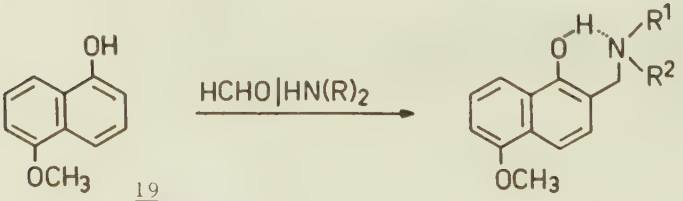
---

53 R.L. Hanan, R.B. Barber und H. Rapoport, J. Org. Chem. 44, 2153 (1979)

Fierz-David, Blangey und von Krannichfeldt[37] führten eine direkte Methylierung von 4 mit großem Überschuß an Alkali und Dimethylsulfat durch. Durch Zugabe von 2,5 Mol Kaliumhydroxid und anschließendem Versetzen mit 1,25 Mol verdünnter Salzsäure in der Kälte wurde eine feine Verteilung des Monokaliumsalzes von 4 erzielt, was die Mono-Methylierung begünstigt. Nach der Methylierung konnte der Monoether 19 durch einfaches Abfiltrieren des Diethers 137, der ebenfalls gebildet wird, isoliert werden. Unverbrauchtes Ausgangsprodukt 4 war nicht mehr nachzuweisen. Beim Nacharbeiten dieser Vorschrift erwies sich die beschriebene Ausbeute von 54% als realistisch. Aufgrund der ebenfalls wesentlich leichteren Aufarbeitung wurde der direkten Methylierung des Naphthalindiols 4 der Vorzug gegeben.

11.2 Aminomethylierung mit primären und sekundären Aminen

Als zweite Stufe der Synthese folgte die Aminomethylierung. Das Methoxynaphthol 19 lieferte mit allen untersuchten sekundären Aminen die entsprechenden Phenolmannichbasen in guten Ausbeuten



19

	138	139	140	141	142
R^1=	CH_3				
R^2=	CH_3			O	

Die Diethylaminomethylverbindung war bereits in der Literatur[54] beschrieben.

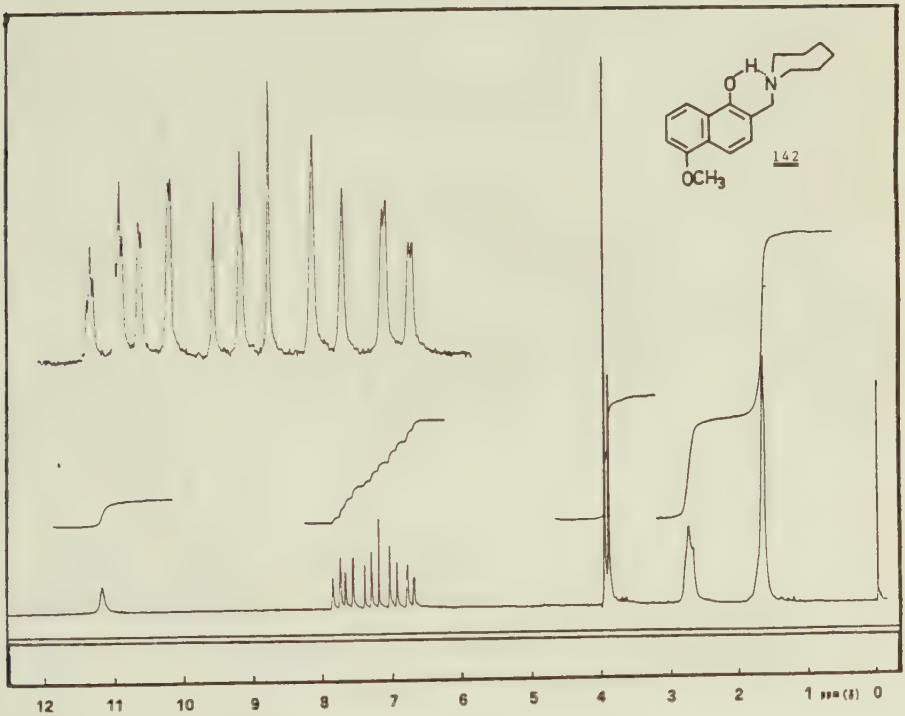
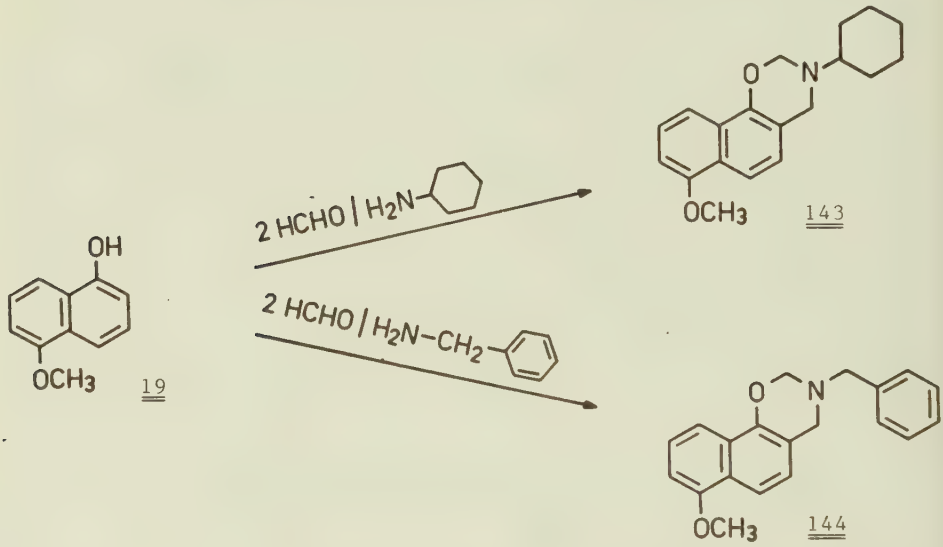


Abb. 11: ^{1}H-NMR-Spektrum von 142 in $CDCl_3$ (80 MHz)

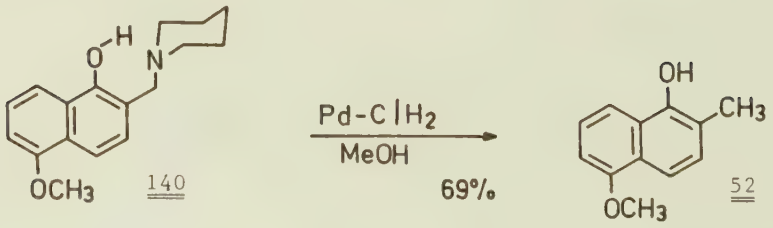
---

54 K.A. Parker und T. Iqbal, J. Org. Chem. 45, 1149 (1980)

Durch Umsetzung von zwei Äquivalenten Formaldehyd und einem Mol Cyclohexylamin bzw. Benzylamin lassen sich auch die Oxazinderivate 143 und 144 gut darstellen.



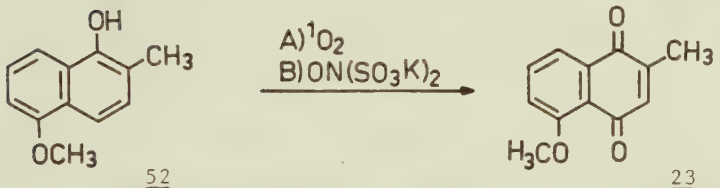
11.3 Hydrogenolyse der Mannichbasen



Im dritten Syntheseschritt wurde aus den Aminomethylverbin-

dungen durch die Niederdruckhydrierung mit Palladium/Kohle das 2-Methylderivat 52 erhalten.
Dabei wurden die besten Ausbeuten erzielt, wenn die Piperidinomethylverbindung 140 eingesetzt wurde.

11.4 Oxidation zum Plumbaginmethylether



52 23

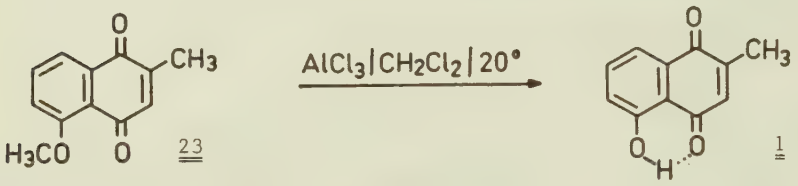
Die Oxidation des Naphthols 52 wurde von Wurm, Geres und Schmidt[20] sowohl mit Fremy's Salz, als auch mit Singulettsauerstoff durchgeführt. Die Ausbeute an Plumbaginmethylether (23) läßt sich durch Verwendung von Acetonitril[55] statt Methanol als Lösungsmittel bei der Photooxidation geringfügig steigern. Mit einer Ausbeute von 70% ist die Oxidation mit Fremy's Salz der Photooxidation jedoch leicht überlegen.

---

55 H.-J. Duchstein und G. Wurm, Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 809 (1984)

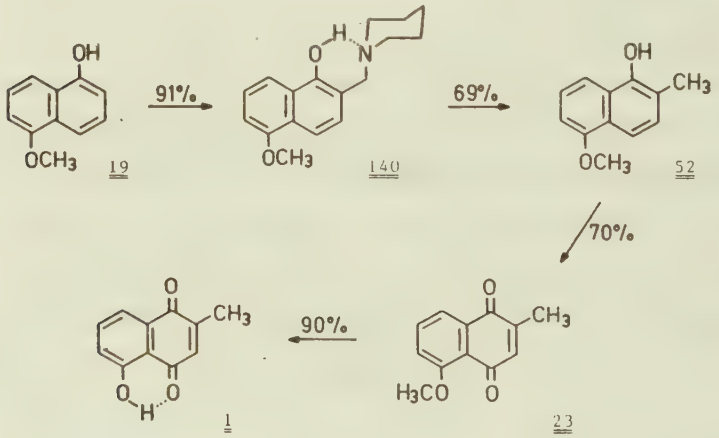
11.5 Spaltung des Methylethers

Die beschriebene Etherspaltung von 23 mit Aluminiumchlorid bei Raumtemperatur[7] lieferte eine Ausbeute von 90% an Plumbagin (1).



23 1

Auch die als sehr schonend angesehene Entmethylierung mit Bortribromid bei -50 °C[56] ergab keine besseren Ergebnisse.



19 140 52 23 1

---

56 J.F.W. Mc Omie, M.L. Watts und D.E. West, Tetrahedron 24, 2289 (1968)

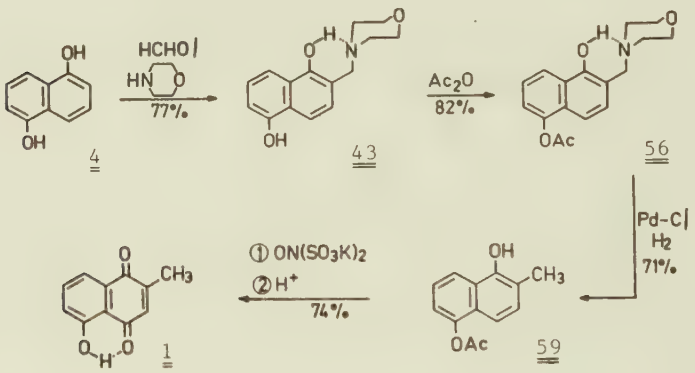
Damit war eine zweite rationelle Synthese des Plumbagins (1), die eine Gesamtausbeute von rund 40%, bezogen auf das Methoxynaphthol 19, liefert, gelungen.

Dies bedeutet, verglichen mit der Synthese von Wurm, Geres und Schmidt[7], die schon die Methoxyverbindung 19 als Startkomponente wählten und eine Totalausbeute von 19% erzielten, daß die Einführung der Methylgruppe in das Molekül durch die Reaktionsfolge - Aminimethylierung, Hydrogenolyse - eine wesentliche Verbesserung darstellt.

12 ZUSAMMENFASSUNG

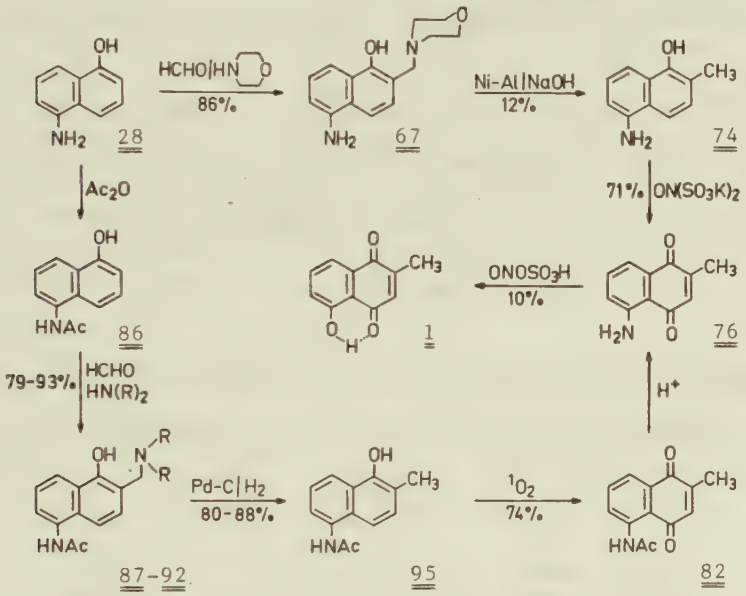
Für eine neue Synthese des Plumbagins (1) wurde folgendes Konzept entwickelt und realisiert:

1) Aminomethylierung einer leicht zugänglichen, in 5-Stellung substituierten 1-Naphtholverbindung,
2) Hydrogenolyse der C-N-Bindung zur Methylgruppe,
3) Oxidation des Naphthols zum Chinonderivat und
4) Einführung der Hydroxylfunktion in Position 5 durch Substitution oder Regenerierung unter Abspaltung einer Schutzgruppe.



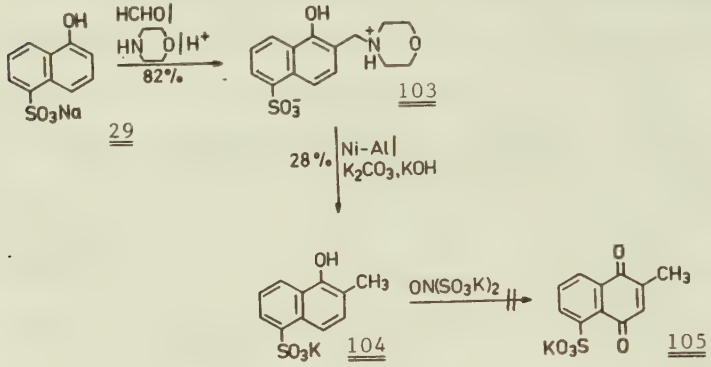
Mit 1,5-Naphthalindiol (4) als Ausgangsverbindung gelang es, im ersten Syntheseschritt durch Wahl besonderer Bedingungen ausschließlich eine der beiden reaktiven Positionen 2 und 6 des Diphenols 4 zu aminomethylieren. Dagegen konnte der selektive Schutz der 5-Hydroxygruppe durch Acetylierung nur auf der Stufe der Mannichbase 43 erfolgen, womit die gewünschte regioselektive Oxidation des methylierten Phenolrings zum Chinon

vorprogrammiert war. Durch Hydrogenolyse mit Palladium/Kohle und die anschließende Oxidation mit Singulettsauerstoff bzw. mit Fremy's Salz wurde das Plumbagin (1) erhalten. Damit war die erste Synthese mit einer Gesamtausbeute von 33% gelungen.

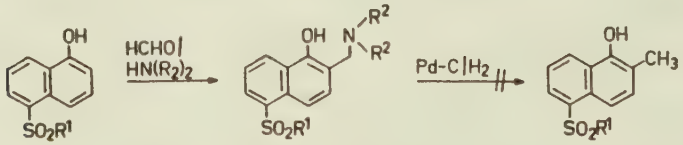


Das Aminonaphthol 28, sowie dessen Amid 86 lieferten als Startkomponenten nach der Aminomethylierung, Hydrogenolyse und Oxidation ebenfalls 2-Methylnaphthochinone. Im Gegensatz zu der Aminonaphtholmannichbase 67 ließen sich die entsprechenden Acetamido-Verbindungen 87-92 gut hydrogenolysieren. Indessen verlief der Ersatz der Stickstoffunktion durch die Hydroxylgruppe in so geringer Ausbeute, daß die Verbindungen 28 und 86 als nicht geeignete Substrate für eine rationelle Plumbagin-Synthese angesehen werden müssen.

Auch das Sulfonsäuresalz 29 führte als Ausgangskomponente trotz guter Aminomethylierbarkeit nicht zum Syntheseziel.

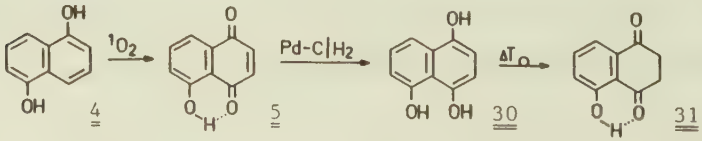


Nachdem die Hydrogenolyse nur 22% an 2-Methylnaphtholsulfonat 104 ergeben hatte, ließ sich das Chinonderivat 105 überhaupt nicht darstellen.

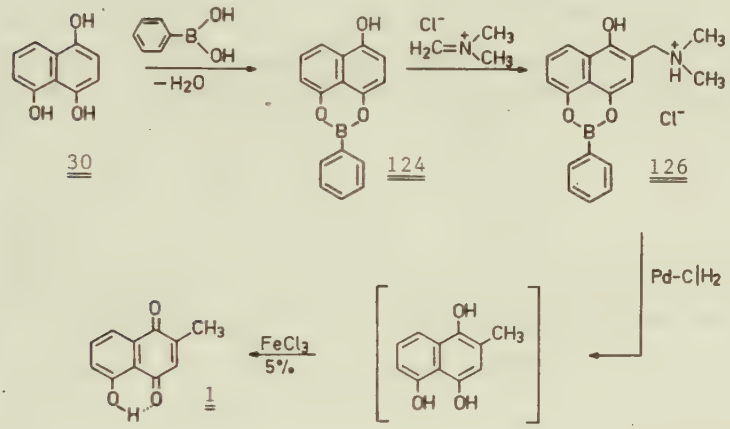


112 $R^1 = NH_2$
121 $R^1 = N(C_2H_5)_2$

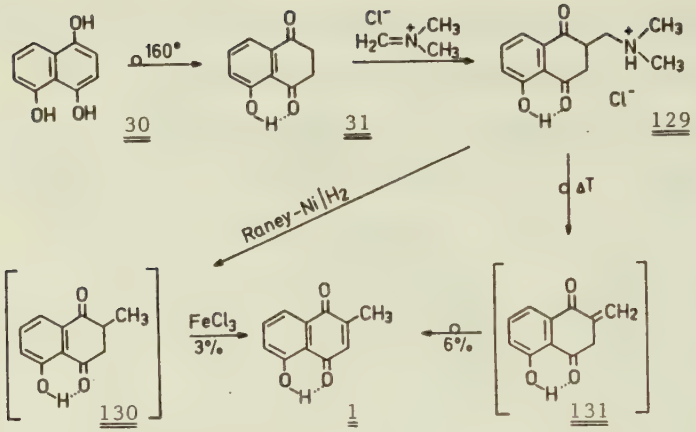
Entsprechende Sulfonamide 112 und 121 ergaben zwar die Mannichbasen, diese ließen sich aber nicht desaminieren.



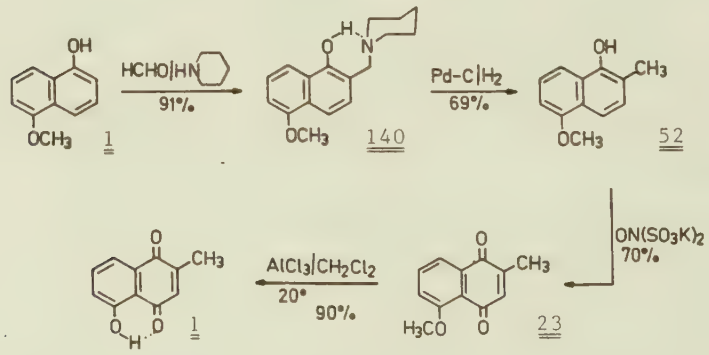
Da eine gezielte Methylierung des Juglons (5) zum Plumbagin (1) nicht möglich ist, wurden die beiden isomeren "Hydrojuglonderivate" 30 und 31 als Startmaterial eingesetzt.
Das Naphthalintriol 30 wurde zur Erreichung einer regioselektiven Aminomethylierung vorher ins Dioxaborin 124 überführt.



Die aus 124 mit N,N-Dimethylmethyleniminiumchlorid dargestellte Mannichverbindung 126 konnte aber nur unvollständig hydriert werden und ergab nach anschließender Oxidation lediglich 5% Plumbagin (1).



2,3-Dihydrojuglon (31) lieferte nach erstaunlich selektiv verlaufener Aminomethylierung Plumbagin (1) sowohl durch Hydrogenolyse und anschließende Oxidation, als auch durch thermische Amin-Eliminierung von 129 aber nur in 3 proz. bzw. 6 proz. Ausbeute.



Der Methylether 19 stellte die geeignetste Ausgangsverbindung

für die Plumbagin-Synthese dar. 19 ließ sich mit allen untersuchten sekundären Aminen in sehr guten Ausbeuten aminomethylieren. Durch Hydrogenolyse und anschließende Phenoloxidation[20] wurde der Plumbaginmethylether 23 gewonnen, der mit Aluminiumchlorid in Dichlormethan[7] Plumbagin (1) ergab. Auf diesem Wege konnte Plumbagin (1) regioselektiv in nur vier Syntheseschritten mit einer Gesamtausbeute von rund 40%, bezogen auf den Methylether 19, dargestellt werden.

Allen technischen und wissenschaftlichen Mitarbeitern des Instituts für Pharmazeutische Chemie danke ich herzlich für die Anfertigung von Spektren und Analysen.

EXPERIMENTELLER TEIL

Allgemeine Angaben:

Schmelztemperaturen:
Mikroskopheiztisch Reichert Thermovar, unkorrigiert in °C

IR-Spektren:
Perkin-Elmer-IR-Spektralphotometer 177, Angaben in $\tilde{\nu}$ (cm^{-1})

Massenspektren:
Finnigan 3500, Angaben als m/z (rel. Int. (%)), Ionisierungsenergie 70 eV, Verdampfungstemperatur in Klammern

^{1}H-NMR-Spektren:
60 MHz-Spektren: Hitachi/Perkin-Elmer R-24B
80 MHz-Spektren: Varian CFT 20
(Angaben der chemischen Verschiebung in ppm (δ-Skala) gegen TMS als inneren Standard

Elementaranalysen:
Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Düsseldorf

Verzeichnis der Abkürzungen:

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Ar	Aromat
ar.	aromatisch
bs	breites Singulett
d	Dublett
dd	Doppeldublett
ddd	Dublett vom Doppeldublett
J	Kopplungskonstante
M^+	Molekülion
PSC	präparative Schichtchromatographie
q	Quadruplett

RT	Raumtemperatur
sc	säulenchromatographisch
s	Singulett
Schmp.	Schmelzpunkt
t	Triplett
?	Zuordnung unsicher
" "	Signal erscheint als...

Allgemeine Arbeitsvorschriften

1) Darstellung der aminomethylierten Naphtholderivate nach Literatur[9].

0,01 mol des Naphthols werden in 20 ml Methanol gelöst und mit 0,01 mol sekundären Amins und 0,01 mol Formaldehydlösung (35%) bzw. mit 0,01 mol primären Amins und 0,02 mol Formaldehydlösung bei RT umgesetzt. Der gebildete Niederschlag, gegebenenfalls muß etwas eingeengt werden, wird in Methanol umkristallisiert.

2) Hydrogenolyse der aminomethylierten Verbindungen zu den entsprechenden Methylderivaten[51].

0,02 mol der Base werden in 250 ml Methanol mit 1 g Pd/C (10%) bei 4 bar Wasserstoffdruck 12h hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird eingeengt und der Rückstand aufgearbeitet.

3) Darstellung von 1,4-Naphthochinonderivaten mit Fremy's Salz[29].

0,005 mol Naphthol in 50 ml Methanol werden in eine Mischung von 0,011 mol Kaliumnitrosodisulfonat in 250 ml H_2O und 50 ml 0,167 M KH_2PO_4 gegeben und ca. 2h gerührt. Das Produkt wird

mit Chloroform extrahiert, der Extrakt mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft (Rohprodukt).

4) Darstellung von 1,4-Naphthochinonderivaten mit Singulett-sauerstoff[21)]

Die Lösung von 4,5g Naphthol und 0,3g Methylenblau in 1600 ml Methanol wird unter Durchleiten von Sauerstoff 4h bei 20 °C bestrahlt. Als Lichtquelle dient eine Hanau-Hochdrucklampe (TQ 150, Hg Z/3), die von einem wassergekühlten Mantel umschlossen und in das Reaktionsgefäß (2000 ml Becherglas) eingetaucht wird. Das Reaktionsgefäß wird von außen zusätzlich mit Eis gekühlt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand mit Chloroform extrahiert und der Extrakt über eine Kieselgelsäule gegeben. Nach Einengen des Eluats verbleibt fast reines Chinon.

Abweichungen von den allgemeinen Methoden werden im Einzelfall angegeben.

Präparative Schichtchromatographie (PSC)

PSC-Fertigplatten Kieselgel 60 (ohne Fluoreszenzindikator, Merck 5745)

Fließmittel (ml/ml): Chloroform/Toluol 90/10

2,6-Dimethylaminomethyl-1,5-naphthalindiol (32), ((1,5-Dihydroxy-2-naphthyl)-methyl)-dimethylammonium-perchlorat (41 $HClO_4$)

AAV 1) aus 1,5-Naphthalindiol (4), Aufarbeitung:

1) Der Niederschlag 32 wird abfiltriert.
2) Das Filtrat enthält die Ausgangsverbindung 4, Spuren von 32 und die Base 41, die durch PSC isoliert und als Perchlorat gefällt wird.

2,6-Dimethylaminomethyl-1,5-naphthalindiol (32)

Schmp.: 252 °C, Lit.[14] 176 °C, quadratische Plättchen aus Ethanol

IR-Spektrum (KBr): 2700 (breit), 1610, 1505, 1460, 1400, 1350, 1320, 1290, 1260, 1225, 1175, 1150, 1100, 1040, 1015, 970, 950, 900, 840, 810, 720, 690.

Massenspektrum (120°): 274(M^+; 4), 229(55), 186(23), 185(22), 184(100), 169(4), 158(7), 157(12), 156(28), 149(47), 129(18), 128(57), 127(22), 115(17), 102(11), 89(7), 78(6), 77(11), 76(9), 65(6), 63(9).

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$, 80 MHz):

10,94	2H	bs	2 OH (austauschbar)
7,66	2H	d	H-4, H-8
7,03	2H	d	H-3, H-7
3,77	4H	s	2 Ar-CH_2-N
2,37	12H	s	2 $N(CH_3)_2$

$J_{3,4} = J_{7,8} = 8,4$

$C_{16}H_{22}N_2O_2$ (274,4) Ber.: C 70,04 H 8,08 N 10,21
Gef.: C 70,30 H 7,99 N 10,20

((1,5-Dihydroxy-2-naphthyl)-methyl)-dimethylammonium-perchlorat (41·$HClO_4$)

Schmp.: Zersetzung bei 132 °C, farblose Nadeln

Massenspektrum (200°): 217(M^+; 2), 174(9), 173(3), 172(13), 161(10), 160(85), 159(5), 158(10), 156(12), 155(31), 145(7), 144(12), 132(19), 131(100), 104(12), 103(28), 102(38), 100(29), 85(17), 83(46), 80(12), 77(35), 76(17), 75(13), 74(13), 69(23), 67(69).

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 80 MHz):

10,3-9,0	3H	breit	2 OH +R_3N^+H (aust.)
7,81-7,61	2H	m	H-4, H-8
7,43-7,23	2H	m	H-3, H-7
6,92	1H	dd	H-6
4,42	2H	s	Ar-CH_2-N
2,78	6H	s	$-N^+H(CH_3)_2$

2,6-Dipiperidinomethyl-1,5-naphthalindiol (33)

AAV 1) Aufarbeitung: analog 32

Schmp.: >300 °C, Lit.[14] 210 °C, farblose Kristalle

IR-Spektrum (KBr): 3490, 2860, 2820, 1705, 1610, 1505, 1475, 1420, 1405, 1380, 1325, 1310, 1290, 1260, 1230, 1210, 1180, 1160, 1150, 1115, 1105, 1040, 1015, 990, 980, 910, 895, 860, 820, 800, 780, 715, 695.

Massenspektrum (240°): 354(M^+; 2), 269(18), 186(3), 185(5), 184(6), 157(2), 156(3), 129(3), 128(7), 127(4), 85(84), 84(100).

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$, 80 MHz):

10,04	2H	bs	2 OH (austauschbar)
7,65	2H	d	H-4, H-8

7,02	2H	d	H-3, H-7
3,79	4H	s	2 Ar-CH_2-N
2,56-2,50	8H	m	2 -N(CH_2-R)$_2$
1,72-1,48	12H	m	2 -(CH_2)$_3$-

$J_{3,4} = J_{7,8} = 8,5$

$C_{22}H_{30}N_2O_2$ (354,5) Ber.: C 74,54 H 8,53 N 7,90
Gef.: C 74,38 H 8,37 N 7,77

((1,5-Dihydroxy-2-naphthyl)-methyl)-piperidinium-perchlorat (42·$HClO_4$)

AAV 1) Aufarbeitung: analog 41·$HClO_4$

Schmp.: 202 °C, farblose Nadeln

IR-Spektrum (KBr): 3430, 3140, 2940, 1600, 1510, 1450, 1405, 1270, 1240, 1080, 1035, 1000, 930, 910, 890, 870, 855, 840, 820, 810, 790, 775, 750, 730, 680.

Massenspektrum (200°): 257(M^+; 3), 174(2), 173(8), 172(42), 160(11), 145(5), 144(19), 132(3), 131(14), 128(5), 127(5), 117(3), 116(17), 115(49), 103(4), 102(4), 100(6), 91(4), 89(9), 86(14), 85(47), 84(100), 83(10), 77(6), 74(14), 70(10).

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 80 MHz):

10,5-9,5	2H	breit	2 OH (austauschbar)
9,5-8,5	1H	breit	R_3N^+H (austauschbar)
7,80-7,67	2H	"dd"	H-4, H-8
7,49-7,23	2H	m	H-3, H-7
6,92	1H	d	H-6
4,41	2H	s	Ar-CH_2-N
3,51-2,88	4H	m	-HN^+(CH_2-R)$_2$
1,90-1,40	6H	m	-(CH_2)$_3$-

$C_{16}H_{20}NO_2]^+ClO_4^-$ (357,8) Ber.: C 53,71 H 5,64 N 3,92
Gef.: C 53,89 H 5,48 N 3,93

2,6-Dimorpholinomethyl-1,5-naphthalindiol (34)

AAV 1) Aufarbeitung: analog 32

Schmp.: >300 °C, Lit.[12] >330 °C, farblose Kristalle

IR-Spektrum (KBr): 2850 (breit), 1610, 1505, 1460, 1440, 1410, 1380, 1350, 1320, 1300, 1280, 1250, 1230, 1210, 1180, 1120, 1070, 1040, 1010, 970, 920, 895, 865, 815, 800, 710, 690, 640.

Massenspektrum (240°): 358(M^+; 3), 271(32), 186(9), 185(16), 184(51), 172(8), 156(12), 129(8), 128(21), 127(12), 115(7), 88(19), 87(100), 86(71), 74(8), 59(11), 58(11), 57(77), 56(31).

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$, 80 MHz):

12,0-9,0	2H	breit	2 OH (austauschbar)
7,67	2H	d	H-4, H-8
7,05	2H	d	H-3, H-7
3,84	4H	s	2 Ar-CH_2-N
3,79-3,70	8H	m	2 -CH_2-O-CH_2-
2,68-2,56	8H	m	2 -N(CH_2-R)$_2$

$J_{3,4} = J_{7,8} = 8,5$

$C_{20}H_{26}N_2O_4$ (358,4) Ber.: C 67,02 H 7,31 N 7,82
Gef.: C 66,75 H 7,34 N 7,65

((1,5-Dihydroxy-2-naphthyl)-methyl)-morpholinium-perchlorat (43·$HClO_4$)

AAV 1) Aufarbeitung: analog 41·$HClO_4$

Schmp.: 180 °C

IR-Spektrum (KBr): 3450 (breit), 3100, 1600, 1520, 1450, 1410, 1275, 1235, 1225, 1100, 1015, 1005, 940, 895, 865, 845, 810, 790, 745, 730.

Massenspektrum (190°): 259(M^+; 1), 174(10), 173(5), 172(19), 161(10), 160(91), 149(3), 145(8), 144(12), 132(16), 131(100), 129(2), 128(3), 127(5), 118(4), 117(3), 116(8), 115(33), 105(4), 104(11), 103(20), 102(15), 101(3), 91(4), 90(4), 89(7), 88(11), 87(65), 86(23), 85(11), 83(16).

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 80 MHz):

10,5-9,5	3H	breit	2 OH + R_3N^+H (aust.)
7,82-7,67	2H	m	H-4, H-8
7,44-7,23	2H	"t"	H-3, H-7
6,93	1H	d	H-6
4,50	2H	bs	Ar-CH_2-N
3,88-2,45	8H	m	-$HN^+(CH_2-CH_2)_2O$

2-Morpholinomethyl-1,5-naphthalindiol (43)

Eine Mischung von 0,94 g Paraformaldehyd und 2,71 g Morpholin in 3 ml Isopropanol wird erhitzt, bis sie homogen ist und anschließend auf 0 °C abgekühlt. Dazu wird rasch eine Lösung von 5,0 g 1,5-Naphthalindiol (4) in 20 ml Methanol, die zuvor ebenfalls auf 0 °C gebracht wird, gegeben. Nach 1h Rühren bei 0 °C wird der entstandene Niederschlag in Ethylacetat/Aceton (1:1) umkristallisiert. Die Mutterlauge wird eingeengt und die erneut entstandene Fällung ebenfalls wie oben behandelt.

Schmp.: Zersetzung bei 204 °C, silbrige Plättchen

Ausbeute: 77%

IR-Spektrum (KBr): 3280 (breit), 2870 (breit), 1600, 1520, 1400, 1280, 1115, 1070, 1010, 905, 865, 810, 795, 755, 735, 690, 630.

Massenspektrum (140°): 259(M^+; 55), 173(23), 172(100), 145(12), 144(28), 131(5), 127(11), 116(21), 115(50), 89(12), 88(54), 87(48), 86(62), 57(96), 56(32).

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 80 MHz):

11,0-8,0	2H	breit	2 OH (austauschbar)
7,54	2H	"d"	H-4, H-8
7,31-7,04	2H	m	H-3, H-7
6,80	1H	"d"	H-6
3,83	2H	s	Ar-CH_2-N
3,71-3,60	4H	m	-CH_2-O-CH_2-
2,58-2,47	4H	m	-N(-CH_2-R)$_2$

$C_{15}H_{17}NO_3$ (259,3) Ber.: C 69,48 H 6,61 N 5,40
Gef.: C 69,19 H 6,65 N 5,38

2,6-Diethylaminomethyl-1,5-naphthalindiol (38)

AAV 1) Aufarbeitung: analog 32

Schmp.: Zersetzung bei 160 °C, glänzende Plättchen

IR-Spektrum (KBr): 2970, 2940, 2840, 1605, 1505, 1475, 1455, 1400, 1370, 1325, 1300, 1280, 1230, 1200, 1170, 1120, 1090, 1070, 1055, 1035, 985, 900, 830, 815, 800, 775, 720, 695.

Massenspektrum (140°): 330(M^+; 2), 257(9), 242(5), 186(2), 185(6), 184(3), 128(4), 115(2), 73(24), 72(22), 58(100).

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$, 80 MHz):

11,77	2H	bs	2 OH (austauschbar)
7,64	2H	d	H-4, H-8
7,02	2H	d	H-3, H-7
3,89	4H	s	2 Ar-CH_2-N
2,67	8H	q	2 -N(-C$\underline{H}_2$-CH_3)$_2$
1,13	12H	t	2 -N(-CH_2-C$\underline{H}_3$)$_2$

$J_{3,4} = J_{7,8} = 8,4$

$C_{20}H_{30}N_2O_2$ (330,5) Ber.: C 72,69 H 9,15 N 8,48
Gef.: C 72,43 H 9,37 N 8,33

2,6-Dipyrrolidinomethyl-1,5-naphthalindiol (39)

AAV 1) Aufarbeitung: analog 32

Schmp.: Zersetzung bei 180 °C, glänzende Plättchen

IR-Spektrum (KBr): 2980, 2880, 2820, 1610, 1505, 1440, 1405, 1370, 1350, 1320, 1235, 1190, 1180, 1120, 1045, 990, 940, 900, 820, 720, 695.

Massenspektrum (120°): 326(M^+; 4), 255(20), 186(5), 185(5), 184(10), 128(8), 84(6), 71(50), 70(100).

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$, 80 MHz):

11,56	2H	s	2 OH (austauschbar)
7,64	2H	d	H-4, H-8
7,04	2H	d	H-3, H-7
3,95	4H	s	2 Ar-CH_2-N
2,75-2,56	8H	m	2 -N(-CH_2-R)$_2$
1,98-1,77	8H	m	2 -C_2H_4-

$J_{3,4} = J_{7,8} = 8,5$

$C_{20}H_{26}N_2O_2$ (326,4) Ber.: C 73,59 H 8.03 N 8.58
Gef.: C 73,31 H 8.38 N 8,54

2,6-Dihexamethyleniminomethyl-1,5-naphthalindiol (40)

AAV 1) Aufarbeitung: analog 32

Schmp.: >300 °C

IR-Spektrum (KBr): 2920, 2840, 1605, 1500, 1470, 1440, 1405, 1385, 1320, 1290, 1250, 1220, 1185, 1140, 1070, 1040, 1020, 1000, 930, 905, 850, 830, 810, 800, 750, 730, 710, 690.

Massenspektrum (140°): 382(M^+; 1), 186(1), 172(1), 157(1), 144(1), 128(1), 115(1), 100(3), 99(44), 98(19), 84(13), 71(9), 70(100), 68(8), 57(52), 56(65), 55(12).

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$, 80 MHz):

8,04	2H	bs	2 OH (austauschbar)
7,66	2H	d	H-4, H-8
7,02	2H	d	H-3, H-7
3,91	4H	s	2 Ar-CH_2-N
2,76-2,70	8H	m	2 -N(CH_2-R)$_2$
1,68	16H	"bs"	2 -$(CH_2)_4$-

$J_{3,4} = J_{7,8} = 8,3$

$C_{24}H_{34}N_2O_2$ (382,5) Ber.: C 75,35 H 8,96 N 7,32
Gef.: C 74,99 H 9,07 N 7,26

2,8-Dicyclohexyl-2,3,8,9-tetrahydro-1H,7H-naphth[2,1-e:6,5-e']bis[1,3]-oxazin (35)

AAV 1) Der Niederschlag wird abfiltriert und in Dioxan umkristallisiert.

Schmp.: 184 °C, Lit.[13] 183-184 °C,
farblose feine Nadeln

IR-Spektrum (KBr): 3440, 3020, 2440, 2360, 1740, 1600, 1510, 1450, 1420, 1370, 1360, 1335, 1305, 1240, 1210, 1200, 1180, 1160, 1150, 1130, 1115, 1080, 1060, 1045, 1030, 990, 950, 900, 880, 850, 830, 800, 780, 760, 690.

Massenspektrum (250°): 406(M^+; 1), 296(3), 295(10), 278(1),

213(1), 186(1), 185(2), 184(2), 156(2), 128(2), 111(2), 110(3), 86(5), 83(8), 82(15), 74(6), 71(11), 68(10), 61(13), 54(25), 45(27), 43(100).

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$, 80 MHz):

7,59	2H	d	H-5, H-11
7,02	2H	d	H-6, H-12
5,13	4H	s	2 O-CH_2-N
4,16	4H	s	2 Ar-CH_2-N
2,90-2,50	2H	m	2 -NR-CH(R)$_2$
2,06-1,14	20H	m	2 -$(CH_2)_5$-

$J_{5,11} = J_{6,12} = 8,4$

$C_{26}H_{34}N_2O_2$ (406,6) Ber.: C 76,81 H 8,43 N 6,89
Gef.: C 76,77 H 8,54 N 6,55

2,8-Dibenzyl-2,3,8,9-tetrahydro-1H,7H-naphth[2,1-e:6,5-e']bis-[1,3]-oxazin (36)

AAV 1) Der Niederschlag wird abfiltriert und in Chloroform/Petrolether(1:1) umkristallisiert.

Schmp.: >300 °C, Lit.[14] 205 °C
filziger Niederschlag aus feinen, farblosen Nadeln

IR-Spektrum (KBr): 3100, 3070, 3040, 3000, 2950, 2900, 2860, 1600, 1500, 1455, 1420, 1380, 1360, 1310, 1260, 1185, 1155, 735, 700, 690.

Massenspektrum (170°): 422(M^+; 1), 305(1), 304(2), 303(7), 212(1), 186(2), 185(1), 184(8), 156(2), 129(1), 128(2), 127(1), 120(4), 118(8), 117(2), 107(4), 106(8), 92(27), 91(100), 90(5), 89(8), 79(4), 78(3), 77(7), 76(2), 75(2), 74(2), 66(2), 65(37), 64(3), 63(12), 62(4), 61(2), 51(15), 50(9).

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$, 80 MHz):

7,68	2H	d	H-5, H-11
7,44-7,28	10H	m	10 ar. H
7,01	2H	d	H-6, H-12
5,05	4H	s	2 O-CH_2-N
4,07	4H	s	2 Naphth.-CH_2-N
3,97	4H	s	2 R_2N-CH_2-C_6H_5

$J_{5,11} = J_{6,12} = 8,4$

$C_{28}H_{26}N_2O_2$ (422,5) Ber.: C 79,59 H 6,20 N 6,63
Gef.: C 79,39 H 6,02 N 6,48

2-Methyl-1,5-naphthalindiol (50)

AAV 2) Umkristallisation mit Benzol

Schmp.: 180 °C, Lit.[20] 179-180 °C
farblose Nadeln

Ausbeute: 67 bis 78%

IR-Spektrum (KBr): 3300(breit), 1610, 1520, 1370, 1320, 1245, 1200, 1170, 1030, 955, 900, 845, 820, 795, 745, 675.

Massenspektrum (100°): 174(M^+; 100), 149(26), 145(59), 131(94), 127(25), 115(45), 91(19), 89(11), 87(14).

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 60 MHz):

9,78	1H	bs	OH (C-5, austauschbar)
8,77	1H	bs	OH (C-1, austauschbar)
7,75-7,45	2H	m	H-4, H-8
7,35-7,02	2H	m	H-3, H-7
6,90-6,68	1H	dd	H-6
2,34	3H	s	$-CH_3$

$J_{6,7} = 8,0$

$C_{11}H_{10}O_2$ (174,2) Ber.: C 75,85 H 5,79
Gef.: C 75,90 H 5,81

5-Acetoxy-1-naphthol (54)

3,2 g (0,02 mol) 1,5-Naphthalindiol (4) werden in Aceton/Pyridin (50 ml/10 ml) gelöst und mit 2,1 g (0,02 mol) Acetanhydrid versetzt. Der Niederschlag (diacetyliertes Produkt) wird abfiltriert. Das Filtrat wird eingeengt und sc (95 Chloroform/5 Ethylacetat) über Kieselgel (4,0 × 95 cm) unter Lichtausschluß getrennt (2.Fraktion).

Schmp.: 151 °C , farblose Kristalle aus Ether/Petrolether

Ausbeute: 23%

IR-Spektrum (KBr): 3450, 1735, 1605, 1580, 1520, 1410, 1370, 1280, 1240, 1225, 1160, 1020, 950, 910, 780.

Massenspektrum (120°): 202(M^+; 13), 160(100), 131(45), 104(4), 103(12), 102(7), 77(14), 43(25).

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 60 MHz):

10,43	1H	s	OH (austauschbar)
8,07	1H	dd	H-8
7,60-6,85	5H	m	5 ar. H
2,43	3H	s	$-CO-CH_3$

$C_{12}H_{10}O_3$ (202,2) Ber.: C 71,28 H 4,99
Gef.: C 71,56 H 5,06

1,5-Diacetoxynaphthalin (55)

Der bei der Darstellung von 54 angefallene Niederschlag und die 1. Fraktion der sc Trennung des Reaktionsgemisches werden vereinigt und in Benzol umkristallisiert.

Schmp.: 161 °C, Lit.[57] 159-160 °C , farblose Kristalle

IR-Spektrum (KBr): 3070, 3020, 1760, 1605, 1510, 1410, 1370, 1200, 1160, 1065, 1050, 1015, 950, 920, 860, 790, 710, 630.

Massenspektrum (120°): 244(M^+; 5), 202(10), 160(100), 132(3), 131(12), 103(4), 102(3), 77(4), 76(3), 43(4).

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$, 60 MHz):

7,78	2H	dd	H-4, H-8
7,65-7,15	4H	m	4 ar. H
2,43	6H	s	2 $-CO-CH_3$

$C_{14}H_{12}O_4$ (244,2) Ber.: C 68,85 H 4,95
Gef.: C 68,75 H 4,94

5-Acetoxy-2-morpholinomethyl-1-naphthol (56)

A) AAV 1): aus 54

Schmp.: 130 °C, farblose Plättchen

Ausbeute: 89%

IR-Spektrum (KBr): 2950, 2860, 1770, 1580, 1510, 1460, 1415, 1375, 1305, 1280, 1220, 1120, 1035, 1025, 1010, 935, 905, 870, 815, 800, 760.

---

57 A. Bernthsen und A. Semper, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 20, 938 (1887)

Massenspektrum (130°): 301(M^+; 57), 259(5), 214(8), 173(22), 172(100), 144(17), 115(37), 187(35), 186(50), 57(40).

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$, 80 MHz):

11,5-8,5	1H	breit	OH (austauschbar)
8,14	1H	dd	H-8
7,53-7,04	4H	m	4 ar. H
3,85	2H	s	$Ar-CH_2-N$
3,79-3,73	4H	m	$-CH_2-O-CH_2-$
2,69-2,57	4H	m	$-N(CH_2-R)_2$
2,44	3H	s	$-CO-CH_3$

$C_{17}H_{19}NO_4$ (301,3) Ber.: C 67,76 H 6,36 N 4,65
Gef.: C 67,69 H 6,62 N 4,72

B) aus 43

5,18 g (0,02 mol) 43 und 0,12 g (1 mmol) 4-Dimethylaminopyridin werden in 100 ml trockenem Aceton bei RT gelöst. Unter starkem Rühren werden der Lösung 2,02 g (0,02 mol) Triethylamin und 2,04 g (0,02 mol) Acetanhydrid so schnell wie möglich zugesetzt. Nach 2h wird der Ansatz unter Vakuum eingeengt. Zu dem öligen Rückstand wird wenig Methanol gegeben, was zur Kristallisation führt.

Schmp.: 129 °C

Ausbeute: 82%

C) aus 57

1,5 g 57 werden in 50 ml Methanol 0,5h unter Rückfluß erhitzt. Der Ansatz wird auf die Hälfte eingeengt. Das entacetylierte Produkt 56 fällt beim Abkühlen aus.

Schmp.: 130 °C

Ausbeute: 85%

Spektroskopische Daten: Die Produkte der Reaktionen B) und C) stimmen in ihren spektroskopischen Daten mit 56 überein.

1,5-Diacetoxy-2-morpholinomethylnaphthalin (57)

2,59 g (0,01 mol) 43 und 0,12 g (1 mmol) 4-Dimethylaminopyridin werden in 100 ml trockenem Aceton bei RT gelöst. Unter starkem Rühren werden der Lösung 2,02 g (0,02 mol) trockenes Triethylamin und 2,04 g (0,02 mol) Acetanhydrid zugesetzt. Nach 2h wird der Ansatz unter Vakuum eingeengt. Der ölige Rückstand wird mit wenig Ether versetzt. Es bildet sich ein filziger Niederschlag.

Schmp.: 96 °C, feine Nadeln aus Ether/Petrolether (40-60°)

Ausbeute: 62%

IR-Spektrum (KBr): 2970, 2940, 2860, 1760, 1610, 1505, 1370, 1300, 1280, 1200, 1115, 1075, 1030, 1000, 940, 910, 870, 860, 795, 760, 735, 715.

Massenspektrum (120°): 343(M^+; 2), 301(1), 214(17), 174(5), 173(19), 172(100), 171(60), 160(9), 144(5), 130(23), 115(11), 87(16), 86(27), 57(18), 56(10).

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$, 80 MHz):

7,82-7,19	5H	m	5 ar. H
3,73-3,61	4H	m	$-CH_2-O-CH_2-$
3,55	2H	s	$Ar-CH_2-N$
2,46	3H	s	$-CO-CH_3$ (?)
2,45	3H	s	$-CO-CH_3$ (?)
2,46-2,36	4H	m	$-N(CH_2-R)_2$

$C_{19}H_{21}NO_5$ (343,4) Ber.: C 66,46 H 6,17 N 4,08
Gef.: C 66,66 H 6,23 N 3,92

5-Acetoxy-2-methyl-1-naphthol (59)

AAV 2) Aufarbeitung: Der ölige Rückstand wird in heißem Benzol aufgenommen. Durch Zugabe von wenig Cyclohexan setzt die Kristallisation ein. Umkristallisieren in Benzol liefert farblose Kristalle.

Schmp.: 114 °C

Ausbeute: 71%

IR-Spektrum (KBr): 3500(breit), 1745, 1610, 1575, 1510, 1470, 1410, 1375, 1270, 1250, 1225, 1165, 1155, 1060, 1030, 920, 900, 885, 845, 820, 795, 750.

Massenspektrum (75°): 188(M^+; 100), 173(66), 159(5), 145(72), 129(21), 128(15), 127(10), 115(51), 102(6), 94(9), 91(13), 89(9), 77(9), 76(5), 75(6), 74(4), 63(13), 51(10).

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$, 80 MHz):

nicht sichtbar			OH
8,00	1H	m	H-8
7,52-7,12	4H	m	4 ar. H
2,44	3H	s	$-CO-CH_3$
2,38	3H	s	$-CH_3$

$C_{13}H_{12}O_3$ (216,2) Ber.: 72,21 H 5,59
Gef.: 72,55 H 5,74

1,5-Diacetoxy-2-methylnaphthalin (60)

AAV 2) : aus 57 Aufarbeitung: Der ölige Rückstand wird durch Zugabe von wenig Ethanol zur Kristallisation gebracht.

Schmp.: 123 °C , farblose Nadeln

Ausbeute: 51%

IR-Spektrum (KBr): 2940, 1760, 1610, 1510, 1420, 1370, 1200, 1070, 1040, 1015, 960, 930, 895, 860, 840, 820, 805, 760, 720, 700, 635.

Massenspektrum (120°): 258(M^+; 5), 217(2), 216(10), 176(2), 175(12), 174(100), 173(6), 160(6), 145(6), 131(6), 128(2), 127(4), 117(1), 116(2), 115(8), 91(2), 89(2), 77(2), 76(1), 75(1), 74(1), 63(2), 51(2), 50(2).

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$, 60 MHz):

7,8-7,5	2H	m	2 ar. H
7,46-7,05	3H	m	3 ar. H
2,42	3H	s	$-CO-CH_3$ am C-5
2,38	3H	s	$-CO-CH_3$ am C-1
2,28	3H	s	$-CH_3$

$C_{15}H_{14}O_4$ (258,3) Ber.: C 69,76 H 5,46
Gef.: C 69,90 H 5,65

5-Acetoxy-2-methyl-1,4-naphthochinon (14)

AAV 3) Umkristallisieren in Methanol, gelbe Nadeln

Schmp.: 118 °C, Lit.[4] 117-118 °C

Ausbeute: 74%

IR-Spektrum (KBr): 1760, 1660, 1595, 1370, 1330, 1200, 1030, 940, 920, 875, 790, 750, 680.

Massenspektrum (100°): 230(M^+;3), 202(1), 188(100), 173(17), 160(27), 132(13), 131(18), 121(7), 120(8), 103(7), 92(9), 91(6), 77(9), 63(10).

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$, 80 MHz):

8,06	1H	dd	1 ar. H (?)
7.72	1H	"t"	H-7
7,34	1H	dd	1 ar. H (?)
6,70	1H	q	H-3
2,43	3H	s	$-CO-CH_3$
2,16	3H	d	$-CH_3$

$J_{3,-CH_3}$ = 1,4

$C_{13}H_{10}O_4$ (230,2) Ber.: C 67,82 H 4,38
Gef.: C 67,61 H 4,25

5-Hydroxy-2-methyl-1,4-naphthochinon (Plumbagin) (1)

A) Nach AAV 4) aus 59: Das Rohprodukt wird in Petrolether (40-60°) umkristallisiert.

Schmp.: 76 °C, Lit.[7] 76-77 °C
orange Nadeln

Ausbeute: 69%

IR-Spektrum (KBr): 2920, 1660, 1640, 1610, 1455, 1370, 1335, 1300, 1260, 1230, 1190, 1165, 1120, 1050, 1030, 985, 920, 905, 895, 835, 800, 760, 670.

Massenspektrum (40°): 188(M^+; 34), 173(23), 172(100), 160(9), 144(32), 132(10), 131(15), 116(45), 115(53), 105(25), 104(66), 76(59), 71(34), 57(53), 55(32), 50(34).

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$, 80 MHz):

11,95	1H	s	OH (austauschbar)
7,64-7,55	2H	m	H-6, H-8
7,29-7,17	1H	dd	H-7
6,79	1H	q	H-3
2,18	3H	d	$-CH_3$

$C_{11}H_8O_3$ (188,2) Ber.: C 70,21 H 4,29
Gef.: C 70,30 H 4,17

B) aus 14:

1,15 g 14 werden in 20 ml Methanol und 1 ml konz. HCl 1h bei 50 °C erhitzt. Der Ansatz wird eingeengt, mit H_2O verdünnt und mit $CHCl_3$ ausgeschüttelt. Die Chloroformphase wird getrocknet und eingeengt.

Schmp.: 75 °C

Ausbeute: 100%

Spektroskopische Daten: identisch mit den Daten des nach AAV 4) gewonnenen Materials.

5-Hydroxy-1,4-naphthochinon (Juglon) (5)

A) Nach AAV 4) aus 4 [20, 21] : Lösungsmittel: Acetonitril[55]

Schmp.: 152-154 °C, Lit.[17] 151-154 °C

Ausbeute: 78%

Spektroskopische Daten: identisch mit Lit.[17]

B) Nach AAV 4) aus 54 (analog der Darstellung von 1 nach Weg A))

Schmp.: 151-153 °C

Ausbeute: 61%

Spektroskopische Daten: identisch mit Lit.[17)]

5-Acetoxy-1,4-naphthochinon (61)

A) Nach AAV 3) aus 54

Schmp.: 152-153 °C, Lit.[25)] 154-155 °C

Ausbeute: 70%

IR-Spektrum (KBr): 3080, 1760, 1665, 1615, 1595, 1465, 1445, 1370, 1335, 1300, 1280, 1200, 1180, 1160, 1110, 1090, 1050, 1015, 950, 880, 865, 835, 790, 755, 720, 670.

Massenspektrum (100°): 216(M^+; 4), 176(3), 175(11), 174(100), 173(16), 147(1), 146(10), 145(2), 121(1), 120(9), 119(4), 118(19) 117(2), 105(1), 104(1), 92(7), 91(5), 90(4), 89(7), 75(3), 74(2), 65(3), 64(3), 63(11), 62(5), 61(2).

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$, 60 MHz):

8,01	1H	dd	1 ar. H (?)
7,71	1H	"t"	H-7
7,33	1H	dd	1 ar. H (?)
6,85	2H	d	H-2, H-3
2,42	3H	s	$-CO-CH_3$

$C_{12}H_8O_4$ (216,2) Ber.: C 66,67 H 3,73
Gef.: C 66,43 H 3,87

Photodimeres Produkt von 14 (genaue Struktur nicht bekannt)

1,0 g 14 wird, auf einem Uhrglas verteilt, eine Woche auf der Fensterbank dem Tageslicht ausgesetzt.

Schmp.: Zersetzung ab 284 °C, beiges Pulver

Ausbeute: 100%

IR-Spektrum (KBr): 2970, 1765, 1675, 1595, 1450, 1380, 1345, 1320, 1260, 1240, 1230, 1200, 1170, 1150, 1110, 1095, 1060, 1040, 1020, 1010, 940, 925, 870, 850, 825, 815, 750, 705.

Massenspektrum (220°): M^+ fehlt, 419(1), 418(3), 231(2), 230(8), 217(2), 216(11), 215(1), 214(1), 213(1), 212(8), 211(1), 202(1), 201(2), 200(2), 199(1), 197(2), 191(2), 190(20), 189(32), 188(100), 187(35), 174(2), 173(12), 172(1), 171(2), 161(7), 160(19), 159(4), 149(2), 147(4), 145(2), 132(11), 131(15), 121(12), 120(12), 119(3), 115(3), 105(1), 104(2), 103(5), 93(2), 92(6), 91(2), 78(1), 77(3).

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$, 80 MHz):

8,09	2H	dd	2 ar. H
7.82	2H	"t"	H-7, H-7'
7,42	2H	dd	2 ar. H
3,58	2H	s	-CO-CH-
2,40	6H	s	2 $-CO-CH_3$
1,29	6H	s	2 $-CH_3$

$C_{26}H_{20}O_8$ (460,4) Ber.: C 67,82 H 4,38
Gef.: C 67,52 H 4,26

5-Amino-2-piperidinomethyl-1-naphthol (66)

AAV 1)

Schmp.: 129 °C, altrosa-farbene Nadeln aus Ethanol

Ausbeute: 78%

IR-Spektrum (KBr): 3340, 2950, 1640, 1600, 1520, 1485, 1430, 1400, 1330, 1290, 1155, 1110, 1040, 1010, 900, 860, 830, 800, 780, 755, 735, 680.

Massenspektrum (95°): 256(M^+; 7), 172(15), 171(100), 143(32), 128(4), 127(4), 116(15), 115(31), 86(27), 85(26), 84(58).

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$, 60 MHz):

nicht sichtbar			OH
7,76	1H	dd	H-8
7,42-6,90	3H	m	3 ar. H
6,75	1H	dd	H-6
5,0-4,0	2H	breit	NH_2 (austauschbar)
3,79	2H	s	$Ar-CH_2-N$
2,75-2,35	4H	m	$-N(CH_2-R)_2$
1,90-1,40	6H	m	$-(CH_2)_3-$

$C_{16}H_{20}N_2O$ (256,3) Ber.: C 74,97 H 7,86 N 10,93
Gef.: C 74,97 H 8,08 N 10,85

5-Amino-2-morpholinomethyl-1-naphthol (67)

AAV 1)

Schmp.: 192 °C

Ausbeute: 86%

IR-Spektrum (KBr): 3400, 3340, 3250, 2960, 2900, 2860, 2820, 1640, 1590, 1515, 1475, 1420, 1395, 1325, 1300, 1280, 1200, 1120, 1070, 1030, 1010, 900, 865, 800, 790, 750, 630.

Massenspektrum (145°): 258(M^+; 5), 172(15), 171(100), 143(39), 116(19), 115(38), 87(25), 86(15), 85(15), 83(22), 57(41).

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$, 80 MHz):

nicht sichtbar			OH
7,71	1H	dd	H-8
7,36-6,98	3H	m	3 ar. H
6,75	1H	dd	H-6
5,0-4,0	2H	breit	NH_2 (austauschbar)
3,90-3,66	4H	m	$-CH_2-O-CH_2-$
3,84	2H	s	$Ar-CH_2-N$
2,67-2,56	4H	m	$-N(CH_2-R)_2$

$C_{15}H_{18}N_2O_2$ (258,3) Ber.: C 69,74 H 7,02 N 10,84
Gef.: C 69,13 H 6,88 N 10,65

Tetraphenyldiboroxid (70)

Nach der Vorschrift von Neu[27] werden 9,0 g Natriumtetraphenylborat unter Rühren bei Raumtemperatur in 25 ml 2N HCl und 25 ml Wasser gelöst und aufgearbeitet.

Schmp.: 118 °C, Lit.[27] 116-118 °C

Ausbeute: 21% (ohne Wasserdampfdestillation)

IR-Spektrum (KBr): 3080, 360, 3035, 3015, 1600, 1440, 1400 (breit), 1270 (breit), 1185, 1160, 1140, 1075, 1030, 1000, 980, 970, 925, 910, 895, 770, 755, 745, 715, 700, 645, 640.

5-Amino-1-diphenylboryloxy-2-piperidinomethyl-naphthalin (71)

1,28 g (0,005 mol) 66 werden in 20 ml absol. Ethanol aufgenommen. Nach Zugabe von 0,87 g (0,0025 mol) 70 wird 30 Minuten auf 50 °C erhitzt. In der Kälte fällt das Produkt aus, das in Ethanol umzukristallisieren ist.

Schmp.: 211 °C

Ausbeute: 58%, weißes Pulver

IR-Spektrum (KBr): 3380, 3080, 3040, 2940, 1620, 1595, 1580, 1515, 1470, 1430, 1410, 1370, 1340, 1300, 1270, 1260, 1250, 1200, 1180, 1140, 1060, 1035, 990, 970, 880, 860, 790, 745, 725, 710, 680, 645, 615.

Massenspektrum (200°): 420(M^+; 3), 343(2), 256(6), 172(20), 171(100), 143(43), 116(20), 115(42), 91(44), 86(28), 85(36), 84(86), 78(58), 77(33), 76(25).

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 80 MHz):

7,96-7,55	5H	m	5 ar. H (?)
7,50-6,92	9H	m	9 ar. H (?)
6,71	1H	dd	H-6
5,55	2H	bs	NH_2 (austauschbar)
4,09	2H	bs	Ar-CH_2-N
3,31-2,59	4H	m	-N(CH_2-R)$_2$
1,91-1,32	6H	m	-(CH_2)$_3$-

$C_{28}H_{29}BN_2O$ (420,4) Ber.: C 80,00 H 6,95 N 6,66
Gef.: C 79,66 H 7,11 N 6,47

5-Amino-2-methyl-1-naphthol (74)

2,6 g (0,01 mol) 67 werden in 100 ml 2N NaOH mit 2 g Raney-Nickel-Aluminium-Legierung 2h bei 80-90 °C gerührt. Danach wird wird mit verd. HCl neutralisiert und mit Ether ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit Na_2SO_4 getrocknet und an einer kurzen Kieselgelsäule gereinigt. Das Eluat wird bis auf 20 ml eingeengt und mit Petrolether (40-60 °C) bis zur Trübung versetzt. In der Kälte fallen rötliche Kristalle aus.

Schmp.: 160 °C

Ausbeute: 12%

IR-Spektrum (KBr): 3390, 3300, 1600, 1515, 1470, 1430, 1385, 1360, 1270, 1260, 1205, 1155, 1060, 1030, 965, 890, 860, 835, 780.

Massenspektrum (100°): 173(M^+; 100), 144(42), 130(39), 128(10), 127(14), 117(7), 116(8), 115(19), 103(5), 77(11).

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 80 MHz):

8,64	1H	s	OH (austauschbar)
7,55-7,35	2H	m	2 ar. H (?)
7,20-7,00	2H	m	2 ar. H (?)
6,68	1H	dd	H-6
5,47	2H	bs	NH_2 (austauschbar)
2,30	3H	s	$-CH_3$

$C_{11}H_{11}NO$ (173,2) Ber.: C 76,28 H 6,40 N 8,09
Gef.: C 75,82 H 6,54 N 7,98

5-Amino-2-methyl-1,4-naphthochinon (76)

AAV 3) Aufarbeitung: Das Rohprodukt wird in Petrolether (60-80 °C) umkristallisiert. Es fallen rote Nadeln an.

Schmp.: 155 °C

Ausbeute: 71%

IR-Spektrum (KBr): 3440, 3330, 1640, 1610, 1540, 1465, 1380, 1335, 1290, 1250, 1200, 1175, 1050, 1030, 1015, 980, 910, 900, 890, 830, 775, 730, 685, 670.

Massenspektrum (120°): 187(M^+; 100), 172(21), 159(31), 144(6), 131(26), 130(76), 120(18), 119(15), 91(41), 65(28), 63(24).

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 80 MHz):

7,72	2H	bs	NH_2 (austauschbar)
7,54-6,96	3H	m	3 ar. H
6,80	1H	q	H-3
2,03	3H	d	$-CH_3$

$J_{3,-CH_3}$ = 1,5

$C_{11}H_9NO_2$ (187,2) Ber.: C 70,58 H 4,85 N 7,48
Gef.: C 70,52 H 4,86 N 7,44

5-Acetamido-2-methyl-1,4-naphthochinon (82)

Entstand beim Erhitzen von 1,0 g 76 mit 0,5 g trockenem $NaNO_2$ in 30 ml Eisessig. Nach 3h wurde der Ansatz eingeengt, der Rückstand in $CHCl_3$ aufgenommen und an einer kurzen Kieselgelsäule gereinigt. Das Eluat wurde eingeengt und mit wenig Methanol versetzt. Es fielen gelbe Nadeln an.

Schmp.: 154 °C

Ausbeute: 48%

IR-Spektrum (KBr): 1705, 1670, 1650, 1620, 1585, 1510, 1415, 1385, 1360, 1340, 1285, 1265, 1240, 1200, 1170, 1120, 1070, 1040, 1000, 950, 900, 835, 765, 745, 675, 650.

Massenspektrum (120°): 229(M^+; 20), 187(100), 172(9), 159(22), 131(12), 130(36), 120(9), 115(8), 103(8), 91(19).

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$, 60 MHz):

12,24	1H	bs	-CO-NH- (austauschbar)
9,03	1H	dd	1 ar. H (?)
7,95-7,30	2H	m	2 ar. H (?)
6,77	1H	q	H-3
2,28	3H	s	$-CO-CH_3$
2,17	3H	d	$Ar-CH_3$

J_{3,CH_3} = 1,5

$C_{13}H_{11}NO_3$ (229,2) Ber.: C 68,12 H 4,84 N 6,11
Gef.: C 68,24 H 4,81 N 6,01

5-Hydroxy-2-methyl-1,4-naphthochinon (Plumbagin) (1)

Aus 76:

A) 1,9 g (0,01 mol) 76 wird in 30 ml konz. H_2SO_4 gelöst und mit 1,6 g (25% Überschuß) Nitrosylschwefelsäure versetzt. Nach 4h Rühren wird der Ansatz auf Eis gegeben und anschließend 2h unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wird mit Ether ausgeschüttelt, die organische Phase getrocknet und an einer kurzen Kieselgelsäule gereinigt. Das Eluat enthält fast reines Plumbagin.

Schmp.: 76 °C, orange Nadeln aus Petrolether (40-60°)

Ausbeute: 10%

B) 1,0 g 76 wird in einem HCl/Eisessig-Gemisch (20 ml/20 ml) in Gegenwart von 0,5 g Zinn 20 Minuten zum Sieden erhitzt. Der Ansatz wird auf Eis gegeben und mit Ether ausgeschüttelt. Die etherische Phase enthält nach der Reinigung über Kieselgel reines Plumbagin.

Schmp.: 75 °C, orange Nadeln aus Petrolether (40-60°)

Ausbeute: 6%

Spektroskopische Daten: identisch mit den Daten der zuvor unabhängig hergestellten Substanz.

5-Acetamido-1-naphthol (86)

3,18 g (0,02 mol) 28 werden in 50 ml Toluol suspendiert. 2,04 g (0,02 mol) Acetanhydrid läßt man bei RT über 10 Minuten zutropfen. Anschließend wird 30 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Beim Erkalten fällt das Amid aus, das in Essigsäureethylester umkristallisiert werden kann.

Schmp.: 176 °C, Lit.[37] 176 °C, weiße, filzige Nadeln

Ausbeute: 91%

IR-Spektrum (KBr): 3280, 1620, 1580, 1525, 1415, 1375, 1355, 1275, 1240, 1210, 1145, 1065, 1050, 1020, 980, 920, 900, 870, 780, 720.

Massenspektrum (170°): 202($M+1^+$; 5), 201(M^+; 38), 160(14), 159(100), 158(8), 131(24), 130(52), 108(4), 107(3), 105(4), 104(3), 103(14), 102(10), 101(3), 77(14), 76(6), 75(5), 74(3), 63(4), 51(7), 43(31).

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 60 MHz):

10,14	1H	s	OH (austauschbar)
9,80	1H	bs	-CO-NH- (austauschbar)
8,04	1H	dd	H-8
7,72	1H	dd	1 ar. H
7,60-7,20	3H	m	3 ar. H
6,92	1H	dd	H-2
2,17	3H	s	-CO-CH_3

$C_{12}H_{11}NO_2$ (201,2) Ber.: C 71,63 H 5,51 N 6,96
Gef.: C 71,31 H 5,76 N 6,75

5-Acetamido-2-dimethylaminomethyl-1-naphthol (87)

AAV 1) , farblose Nadeln

Schmp.: 156 °C

Ausbeute: 87%

IR-Spektrum (KBr): 3320, 3000, 2960, 2840, 2780, 1660, 1580, 1535, 1460, 1415, 1370, 1310, 1280, 1235, 1220, 1180, 1150, 1100, 1035, 975, 910, 850, 790, 760, 730, 680.

Massenspektrum (130°): 258(M^+; 5), 215(2), 214(4), 213(21), 172(15), 171(100), 144(12), 143(52), 142(7), 141(4), 140(6), 127(5), 117(7), 116(20), 115(52), 114(7), 113(4), 89(11), 77(5), 76(4), 75(5), 63(11), 58(6).

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$, 80 MHz):

11,67	1H	bs	OH (austauschbar)
8,13	1H	dd	H-8
7,84	1H	dd	1 ar. H
7,5-7,0	1H	breit	-CO-NH- (austauschbar)
7,51-7,01	3H	m	3 ar. H
3,78	2H	s	Ar-CH_2-N
2,38	6H	s	-N(CH_3)$_2$
2,27	3H	s	-CO-CH_3

$C_{15}H_{18}N_2O_2$ (258,3) Ber.: C 69,75 H 7,02 N 10,85
Gef.: C 69,68 H 7,16 N 10,68

5-Acetamido-2-diethylaminomethyl-1-naphthol (88)

AAV 1) , farblose Kristalle

Schmp.: Zersetzung ab 110 °C

Ausbeute: 72%

IR-Spektrum (KBr): 3300, 2980, 2940, 1660, 1600, 1580, 1540, 1415, 1380, 1320, 1280, 1250, 1225, 1195, 1170, 1105, 1090, 1065, 1045, 1030, 975, 900, 805, 795, 770, 755, 745, 725, 680.

Massenspektrum (130°): 286(M^+; 5), 214(2), 213(6), 172(6), 171(24), 144(2), 143(5), 115(6), 91(4), 86(3), 74(7), 73(29), 72(32), 58(100).

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$, 80 MHz):

11,46	1H	bs	OH (austauschbar)
8,12	1H	"d"	H-8
7,82	1H	"d"	1 ar. H
7,59-7,02	3H	m	3 ar. H
7,73-7,12	1H	breit	-CO-NH- (austauschbar)
3,90	2H	s	$Ar-CH_2-N$
2,68	4H	q	$-N(C\underline{H}_2-CH_3)_2$
2,26	3H	s	$-CO-CH_3$
1,14	6H	t	$-N(CH_2-C\underline{H}_3)_2$

$J_{(-CH_2-CH_3)} = 7,1$

$C_{17}H_{22}N_2O_2$ (286,4) Ber.: C 71,30 H 7,74 N 9,78
Gef.: C 71,16 H 7,74 N 9,45

5-Acetamido-2-pyrrolidinomethyl-1-naphthol (89)

AAV 1) , glänzende Plättchen

Schmp.: 178 °C

Ausbeute: 89%

IR-Spektrum (KBr): 3300, 1660, 1580, 1530, 1415, 1385, 1320, 1275, 1240, 1155, 1120, 1075, 1025, 990, 915, 800, 760, 680.

Massenspektrum (130°): 285($M+1^+$; 3), 284(M^+; 11), 213(19), 172(12), 171(71), 144(6), 143(18), 126(6), 125(17), 72(27), 71(44), 70(100).

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$, 80 MHz):

11,85	1H	s	OH (austauschbar)
8,12	1H	"d"	H-8
7,82-7,02	4H	m	4 ar. H
7,59-7,13	1H	breit	-CO-NH- (austauschbar)
3,95	2H	s	$Ar-CH_2-N$
2,81-2,56	4H	m	$-N(CH_2-R)_2$
2,25	3H	s	$-CO-CH_3$
2,20-1,79	4H	m	$-(CH_2)_2-$

$C_{17}H_{20}N_2O_2$ (284,4) Ber.: C 71,81 H 7,09 N 9,85
Gef.: C 71,61 H 7,11 N 9,73

5-Acetamido-2-piperidinomethyl-1-naphthol (90)

AAV 1) , silbrige Plättchen

Schmp.: 187 °C

Ausbeute: 91%

IR-Spektrum (KBr): 3220, 3020, 2940, 1650, 1605, 1510, 1415, 1380, 1320, 1285, 1230, 1160, 1110, 1040, 1000, 980, 915, 900, 860, 810, 790, 760, 740, 670.

Massenspektrum (140°): 298(M^+; 3), 214(3), 213(15), 173(3), 172(8), 171(54), 144(8), 143(28), 142(4), 141(3), 140(3), 127(3), 117(4), 116(12), 115(29), 114(4), 113(3), 89(7), 86(12), 85(46), 84(100), 70(8), 63(7), 57(22), 56(29), 55(7).

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$, 80 MHz):

10,76	1H	bs	OH (austauschbar)
7,6-7,0	1H	breit	-CO-NH- (austauschbar)
8,12	1H	"d"	H-8
7,84	1H	"d"	1 ar. H
7,51-7,01	3H	m	3 ar. H
3,80	2H	s	Ar-CH_2-N
2,71-2,38	4H	m	-N(CH_2-R)$_2$
2,27	3H	s	-CO-CH_3
1,95-1,39	6H	m	-$(CH_2)_3$-

$C_{18}H_{22}N_2O_2$ (298,4) Ber.: C 72,46 H 7,43 N 9,39
Gef.: C 72,74 H 7,63 N 9,26

5-Acetamido-2-morpholinomethyl-1-naphthol (91)

AAV 1) , quadratische Plättchen

Schmp.: 205 °C

Ausbeute: 92%

IR-Spektrum (KBr): 3220, 2850, 1650, 1600, 1580, 1510, 1450, 1415, 1375, 1250, 1230, 1210, 1170, 1150, 1120, 1070, 1030, 1010, 995, 970, 900, 865, 815, 760, 740, 710, 670.

Massenspektrum (160°): 301($M+1^+$; 3), 300(M^+; 15), 215(3), 214(6), 213(41), 173(7), 172(18), 171(100), 170(4), 144(10), 143(23), 117(4), 116(9), 115(28), 89(5), 88(14), 87(59), 86(53), 58(6), 57(84), 56(31), 55(5).

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$, 80 MHz):

11,31	1H	breit	OH (austauschbar)
8,12	1H	"d"	H-8
7,90-7,04	4H	m	4 ar. H
7,79-7,14	1H	breit	-CO-NH- (austauschbar)
3,84	2H	s	Ar-CH_2-N
3,84-3,72	4H	m	-CH_2-O-CH_2-
2,67-2,56	4H	m	-N(CH_2-R)$_2$
2,26	3H	s	-CO-CH_3

$C_{17}H_{20}N_2O_3$ (300,4) Ber.: C 67,98 H 6,71 N 9,33
Gef.: C 67,84 H 6,91 N 9,31

5-Acetamido-2-hexamethyleniminomethyl-1-naphthol (92)

AAV 1) , farblose Kristalle

Schmp.: 165 °C

Ausbeute: 87%

IR-Spektrum (KBr): 3280, 2930, 2840, 1660, 1600, 1525, 1440, 1415, 1380, 1320, 1285, 1260, 1220, 1185, 1145, 1105, 1070, 1030, 995, 970, 935, 905, 850, 820, 790, 760, 730, 680.

Massenspektrum (140°): 312(M^+; 4), 215(7), 214(6), 213(34), 173(16), 172(17), 171(90), 144(18), 143(43), 142(8), 141(5), 140(7), 117(8), 116(18), 115(46), 100(10), 99(60), 98(44), 91(8), 89(9), 84(14), 70(100), 63(10), 57(50), 56(55).

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$, 80 MHz):

11,26	1H	bs	OH (austauschbar)
8,14	1H	"d"	H-8
7,88-7,75	1H	m	1 ar. H
7,5-7,0	1H	breit	-CO-NH- (austauschbar)
7,5o-7,00	3H	m	3 ar. H
3,92	2H	s	Ar-CH_2-N
2,76-2,71	4H	m	-N(CH_2-R)$_2$
2,27	3H	s	-CO-CH_3
1,69	8H	"bs"	-(CH_2)$_4$-

$C_{19}H_{24}N_2O_2$ (312,4) Ber.: C 73,05 H 7,74 N 8,97
Gef.: C 72,91 H 7,67 N 8,89

7-Acetamido-3-cyclohexyl-3,4-dihydro-2H-naphth[2,1-e][1,3]-oxazin (93)

AAV 1) , farblose Plättchen

Schmp.: 155 °C

Ausbeute: 72%

IR-Spektrum (KBr): 2940, 2860, 1665, 1530, 1505, 1420, 1410, 1375, 1310, 1270, 1230, 1210, 1200, 1150, 1130, 1030, 950, 900, 870, 840, 795, 770, 745.

Massenspektrum (145°): 325($M+1^+$; 2), 324(M^+; 9), 214(5), 213(41), 172(15), 171(100), 144(6), 143(23), 142(4), 116(7), 115(23), 113(5), 112(41), 111(23), 110(8), 83(34), 82(64), 68(39), 67(16), 55(84).

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$, 80 MHz):

8,25-7,65	2H	m	2 ar. H
7,51-7,00	3H	m	3 ar. H
7,51-7,14	1H	breit	-CO-NH- (austauschbar)
5,15	2H	s	-O-CH_2-N

4,17	2H	s	$Ar-CH_2-N$
3,0-2,5	1H	m	$-N-CH(R)_2$
2,27	3H	s	$-CO-CH_3$
2,00-1,16	10H	m	$-(CH_2)_5-$

$C_{20}H_{24}N_2O_2$ (324,4) Ber.: C 74,05 H 7,46 N 8,64
Gef.: C 73,86 H 7,65 N 8,39

7-Acetamido-3-benzyl-3,4-dihydro-2H-naphth(2,1-e)(1,3)-oxazin (94)

AAV 1) , farblose Nadeln

Schmp.: 175 °C

Ausbeute: 91%

IR-Spektrum (KBr): 3260, 3040, 1650, 1605, 1580, 1510, 1470, 1420, 1405, 1385, 1370, 1310, 1280, 1230, 1200, 1180, 1160, 1145, 1125, 1040, 1020, 970, 940, 910, 900, 880, 860, 840, 800, 760.

Massenspektrum (150°): 332(M^+; 3), 214(3), 213(16), 173(2), 172(8), 171(54), 170(2), 144(5), 143(22), 142(3), 141(2), 140(3), 120(4), 119(7), 118(3), 117(4), 116(10), 115(23), 114(3), 113(2), 92(13), 91(100), 90(3), 89(9), 65(20), 63(10), 51(8), 50(5).

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 80 MHz):

11,38	1H	bs	-CO-NH- (austauschbar)
7,97-7,10	10H	m	10 ar. H
5,09	2H	s	$-O-CH_2-N$
4,02	2H	s	Naphth.$-CH_2-N$
3,93	2H	s	$-CH_2-C_6H_5$
2,17	3H	s	$-CO-CH_3$

$C_{21}H_{20}N_2O_2$ (332,4) Ber.: C 75,88 H 6,07 N 8,43
Gef.: C 75,70 H 5,85 N 8,31

5-Acetamido-2-methyl-1-naphthol (95)

AAV 2) , Aufarbeitung: Nach Abfiltrieren des Katalysators wird der Ansatz eingeengt. Durch Zugabe von wenig Methanol und einigen Tropfen H_2O erhält man farblose Nadeln.

Schmp.: 192 °C

Ausbeute: zwischen 80 und 88% schwankend (ausgehend von 87 bzw. 90)

IR-Spektrum (KBr): 3280(breit), 1620, 1605, 1580, 1540, 1510, 1470, 1410, 1380, 1345, 1290, 1255, 1235, 1200, 1170, 1150, 1040, 1020, 980, 910, 895, 855, 820, 790, 740, 730, 710, 640, 620.

Massenspektrum (130°): 215(M^+; 48), 174(17), 173(100), 172(10), 158(5), 145(13), 144(21), 143(6), 130(15), 128(7), 127(11), 118(2), 117(4), 116(7), 115(19), 91(5), 89(4), 77(4), 65(2), 63(4), 51(4), 43(67).

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 60 MHz):

9,67	1H	bs	-CO-NH- (austauschbar)
8,95	1H	bs	OH (austauschbar)
8,00	1H	dd	H-8
7,70-7,10	4H	m	4 ar. H
2,35	3H	s	Ar-CH_3
2,15	3H	s	-CO-CH_3

$C_{13}H_{13}NO_2$ (215,3) Ber.: C 72,54 H 6,09 N 6,51
Gef.: C 72,60 H 6,06 N 6,40

5-Acetamido-1,4-naphthochinon (96)

A) Nach AAV 3) aus 86, gelbe Nadeln aus Methanol

Schmp.: 172 °C, Lit.[37] 171-172 °C

Ausbeute: 79%

IR-Spektrum (KBr): 3200, 3070, 1700, 1660, 1640, 1605, 1575, 1490, 1405, 1360, 1340, 1300, 1265, 1230, 1180, 1160, 1110, 1090, 1000, 925, 860, 835, 770, 725, 700.

Massenspektrum (120°): 215(M^+; 16), 174(12), 173(100), 172(13), 146(4), 145(24), 144(2), 129(2), 119(6), 118(5), 117(26), 116(6), 101(6), 91(19), 90(13), 89(16), 85(8), 64(8), 63(17), 62(8), 43(58).

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 80 MHz):

11,70	1H	bs	-CO-NH- (austauschbar)
8,92	1H	dd	1 ar. H (?)
8,10-7,56	2H	m	2 ar. H
7,5-6,5	2H	breit	H-2, H-3
2,24	3H	s	-CO-CH_3

$C_{12}H_9NO_3$ (215,2) Ber.: C 66,97 H 4,22 N 6,51
Gef.: C 66,86 H 4,17 N 6,45

B) Nach AAV 4) aus 86, gelbe Nadeln aus Methanol

Schmp.: 171 °C

Ausbeute: 76%

IR-Spektrum (KBr): identisch mit dem Spektrum der nach AAV 3) erhaltenen Substanz.

5-Acetamido-2-methyl-1,4-naphthochinon (82)

A) Nach AAV 3) aus 95, rote Nadeln aus Methanol

Schmp.: 154 °C

Ausbeute: 73%

Spektroskopische Daten: identisch mit den Daten des Acetylierungsproduktes von 76.

B) Nach AAV 4) aus 95, rote Nadeln aus Methanol

Schmp.: 154 °C

Ausbeute: 77%

IR-Spektrum (KBr): identisch mit dem Spektrum von 82 nach AAV 3)

5-Acetamido-2-piperidinomethyl-1,4-naphthochinon (97)

AAV 3) , Aufarbeitung: Die mit Na_2SO_4 getrocknete Chloroformphase wird zur Reinigung über eine kurze Kieselgelsäule gegeben. Das Eluat wird eingeengt und mit wenig Cyclohexan versetzt. Es bilden sich rote Nadeln, die sich jedoch nach einigen Tagen zersetzen.

Schmp.: Zersetzung ab 102 °C

Ausbeute: 14%

IR-Spektrum (KBr): 3320, 2940, 2860, 2700, 1700, 1665, 1640, 1615, 1580, 1500, 1420, 1410, 1370, 1345, 1285, 1265, 1230, 1180, 1160, 1130, 1110, 1040, 990, 940, 920, 900, 870, 830, 765, 675.

Massenspektrum (110°): 312(M^+; 2), 297(1), 270(1), 229(2), 211(2), 188(3), 187(10), 159(4), 158(3), 131(2), 130(6), 129(3), 128(2), 120(2), 114(3), 110(2), 103(4), 98(10), 85(13), 84(100), 83(7), 82(5), 77(3), 70(4), 57(11), 56(17), 55(13).

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$, 80 MHz):

11,94	1H	bs	-CO-NH- (austauschbar)
9,05	1H	dd	1 ar. H
7,89-7,57	2H	m	2 ar. H
6,99	1H	t	H-3
3,44	2H	d	$-CH_2-N(R)_2$
2,47-2,40	4H	m	$-N(CH_2-R)_2$
2,29	3H	s	$-CO-CH_3$
1,76-1,23	6H	m	$-(CH_2)_3-$

$J_{(-CH_2-,H-3)} = 1,8$

$C_{18}H_{20}N_2O_3$ (312,4) Ber.: C 69,21 H 6,45 N 8,97
Gef.: C 68,97 H 6,26 N 8,80

5-Hydroxy-2-methyl-1,4-naphthochinon (Plumbagin) (1)

2,15 g (0,01 mol) 82 werden in 30 ml konz. H_2SO_4 gelöst und mit 1,6 g (25% Überschuß) Nitrosylschwefelsäure versetzt. Nach 4h Rühren wird der Ansatz auf Eis gegeben und anschließend 2h unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wird mit Ether ausgeschüttelt, die organische Phase getrocknet und an einer kurzen Kieselgelsäule gereinigt. Das Eluat enthält fast reines Plumbagin.

Schmp.: 76 °C, orange Nadeln aus Petrolether (40-60°)

Ausbeute: 9%

6-(Dimethylammonio-methyl)-5-hydroxy-1-naphthalinsulfonat (100)

Darstellung analog Lit.[28]:

1,7 g des Natriumsulfonats 29 werden in 5 ml H_2O und 1 ml 35 proz. Formaldehydlösung heiß gelöst. Die Lösung wird abgekühlt, langsam unter Rühren mit 2,5 ml 40proz. Dimethylaminlösung versetzt und bei ca. 10 °C mit 1 ml konz. Salzsäure angesäuert. Die aminomethylierte Naphtholsulfonsäure fällt sofort als inneres Salz sehr rein aus. Man saugt ab und wäscht mit H_2O.

Schmp.: Zersetzung ab 210 °C, farblose Nadeln aus H_2O

Ausbeute: 32%

IR-Spektrum (KBr): 3040, 2770, 1630, 1575, 1480, 1460, 1440, 1410, 1375, 1345, 1190, 1160, 1140, 1070, 1045, 980, 935, 925, 880, 800, 765, 660.

Massenspektrum (250°): M^+ fehlt, 238(20), 224(8), 158(24), 157(30), 127(22), 126(8), 116(5), 115(31), 114(6), 105(6), 89(7), 88(5), 87(10), 86(5), 85(9), 77(27), 76(21), 75(45), 74(25).

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 80 MHz):

10,5-9,0	2H	breit	R_3NH^+ + OH (austauschbar)
8,49-8,24	2H	m	2 ar. H
8,01	1H	dd	1 ar. H
7,56-7,38	2H	m	2 ar. H
4,45	2H	s	$Ar-CH_2-N^+$
2,78	6H	s	$-HN^+(CH_3)_2$

$C_{13}H_{15}NO_4S \cdot H_2O$ (299,3) Ber.: C 52,16 H 5,72 N 4,68
Gef.: C 52,39 H 6,05 N 4,70

6-(Diethylammonio-methyl)-5-hydroxy-1-naphthalinsulfonat (101)

Darstellung analog 100

Schmp.: Zersetzung bei 239 °C, Lit.[28] 240-241 °C
farblose Kristalle aus H_2O

Ausbeute: 72%, Lit.[28] 81%

IR-Spektrum (KBr): 3030, 2790, 2730, 1625, 1600, 1575, 1510, 1470, 1445, 1425, 1405, 1375, 1355, 1305, 1245, 1235, 1210, 1170, 1130, 1070, 1040, 990, 940, 890, 820, 810, 800, 775, 750, 660.

Massenspektrum (280): M^+ fehlt, 238(10), 224(2), 186(2), 185(5), 173(2), 172(6), 171(3), 167(3), 159(5), 157(8), 156(3), 149(8), 145(5), 131(6), 129(13), 128(23), 127(11), 115(13), 105(2), 104(3), 103(3), 102(5), 101(3), 80(6), 77(6), 74(9), 73(100), 72(57), 71(4).

^{1}H-NMR-Spektrum (NaOD, 80 MHz):

8,10	1H	dd	1 ar. H
7,62	1H	dd	1 ar. H
7,21-6,88	3H	m	3 ar. H
3,30	2H	s	$Ar-CH_2-N^+$
2,10	4H	q	$-HN^+(C\underline{H}_2CH_3)_2$
0,59	6H	t	$-HN^+(CH_2C\underline{H}_3)_2$

$C_{15}H_{19}NO_4S$ (309,4) Ber.: C 58,23 H 6,19 N 4,53
Gef.: C 57,90 H 6,04 N 4,25

6-(Piperidinio-methyl)-5-hydroxy-1-naphthalinsulfonat (102)

Darstellung analog 100

Schmp.: 285 °C, Lit.[28] 285-286 °C (Zersetzung)

Ausbeute: 88%, Lit.[28] 90%

IR-Spektrum (KBr): 3180(breit), 3000, 2960, 2760, 2700, 2580, 1630, 1600, 1575, 1455, 1400, 1370, 1340, 1280, 1250, 1210, 1195, 1165, 1130, 1035, 990, 940, 930, 900, 880, 855, 820, 800, 785, 760, 730, 660, 615.

Massenspektrum (240°): M^+ fehlt, 238(4), 224(3), 172(3), 159(3), 158(4), 157(5), 156(2), 145(3), 144(2), 131(7), 129(8), 128(8), 127(6), 116(3), 115(12), 103(2), 99(5), 98(12), 85(51), 84(100), 82(4), 80(4).

^{1}H-NMR-Spektrum (NaOD, 60 MHz):

8,67	1H	dd	1 ar. H
8,16	1H	dd	1 ar. H
7,94-7,34	3H	m	3 ar. H
3,66	2H	s	$Ar-CH_2-N^+$
2,7-2,2	4H	m	$-HN^+(CH_2-R)_2$
1,8-1,0	6H	m	$-(CH_2)_3-$

$C_{16}H_{19}NO_4S$ (321,4) Ber.: C 59,79 H 5,96 N 4,36
Gef.: C 60,16 H 5,95 N 4,33

6-(4-Morpholinio-methyl)-5-hydroxy-1-naphthalinsulfonat (103)

Darstellung analog 100

Schmp.: 298 °C, Lit.[28] 298-299 °C (Zersetzung)

Ausbeute: 80%, Lit.[28] 82%

IR-Spektrum (KBr): 3080(breit), 1630, 1600, 1580, 1505, 1460, 1410, 1400, 1370, 1350, 1325, 1305, 1270, 1255, 1225, 1200, 1170, 1135, 1080, 1060, 1030, 1015, 1000, 955, 925, 905, 880, 870, 830, 820, 810, 800, 760, 740, 690, 660, 625.

Massenspektrum (250): M^+ fehlt, 238(2), 224(1), 172(3), 171(1), 158(4), 157(4), 149(1), 145(2), 144(2), 131(3), 129(5), 128(7), 116(2), 115(6), 103(1), 102(2), 101(9), 100(4), 89(2), 88(5), 87(100), 86(41).

^{1}H-NMR-Spektrum (NaOD, 60 MHz):

8,57	1H	dd	1 ar. H
8.07	1H	dd	1 ar. H
7,85-7,25	3H	m	3 ar. H
3,69	2H	s	$Ar-CH_2-N^+$
3,9-3,5	4H	m	$-CH_2-O-CH_2-$
2,75-2,35	4H	m	$-HN^+(CH_2-R)_2$

$C_{15}H_{17}NO_5S \cdot 1/4\ H_2O$ (327,9) Ber.: C 54,95 H 5,34 N 4,27
Gef.: C 54,98 H 5,35 N 4,11

Kalium-5-hydroxy-6-methyl-1-naphthalinsulfonat (104)

Darstellung nach Lit.[28]:

2 g 101 oder 103 werden in 10 ml 10proz. K_2CO_3-Lösung unter Zusatz von 1 g Raney-Nickel-Aluminium-Legierung 20 Minuten bei 80-90 °C gehalten. Danach saugt man ab, engt auf das halbe Volumen ein und säuert mit konz. Salzsäure gerade an, wobei das Kaliumsalz ausfällt. Es ist verlustreich aus H_2O umkristallisierbar.
(Setzt man 103 zur Hydrogenolyse ein, so muß abweichend von der Vorschrift[28] noch 0,4 g KOH zu dem Ansatz gegeben werden, um das Betain in Lösung zu bringen)

Schmp.: >300 °C

Ausbeute: 28%, Lit.[28] 90% (aus 103),
22%, Lit.[28] 90% (aus 101)

IR-Spektrum (KBr): 3400 (breit), 1630, 1600, 1575, 1505, 1465, 1400, 1370, 1200 (breit), 1130, 1040, 900, 880, 805, 775, 755, 660.

$KC_{11}H_9O_4S \cdot 2H_2O$ (312,4) Ber.: C 42,29 H 4,19
Gef.: C 42,37 H 3,32

Dimethyl-1-hydroxy-2,5-naphthalindisulfonat (107)

10 g des Naphthalinsulfonats 29 werden in 150 ml Dimethylsulfat 2h bei 150 °C erhitzt. Überschüssiges Dimethylsulfat wird abdestilliert. Der Rückstand wird in Chloroform aufgenommen und über eine kurze Kieselgelsäule gegeben. Das auf 20 ml eingeengte Eluat wird mit Petrolether (60-80°) versetzt. Das auskristallisierte Produkt wird in reinem Petrolether (60-80°) umkristallisiert.

Schmp.: 110 °C, weiße Nadeln

Ausbeute: 51%

IR-Spektrum (KBr): 3300(breit), 2960, 1620, 1570, 1455, 1410, 1360, 1210, 1180, 1140, 1105, 980, 890, 880, 810, 770, 670.

Massenspektrum (130°): 334($M+2^+$; 4), 333($M+1^+$; 5), 332(M^+; 35), 302(1), 301(2), 300(11), 253(3), 238(4), 237(9), 236(37), 224(18), 205(7), 158(5), 157(23), 143(15), 142(100), 141(77), 131(7), 130(11), 129(20), 115(30), 114(58), 113(65), 102(15), 101(21), 89(11), 88(10), 87(14), 86(9), 79(17), 75(15), 64(11), 63(31), 62(9).

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$, 80 MHz):

9,66	1H	s	OH (austauschbar)
8,78	1H	ddd	H-8
8,47	1H	dd	H-6
8,22	1H	dd	H-4
7,77	1H	d	H-3
7,71	1H	"t"	H-7
3,86	3H	s	$-SO_3-CH_3$ (?)
3,76	3H	s	$-SO_3-CH_3$ (?)

$J_{4,8} = 0,9$ $J_{3,4} = 9,3$ $J_{6,8} = 1,4$ $J_{6,7} = 7,4$

$C_{12}H_{12}O_7S_2$ (332,3) Ber.: C 43,39 H 3,64
Gef.: C 43,43 H 3,69

Natrium-5-acetoxy-1-naphthalinsulfonat (111)

10 g des Natriumsulfonats 29 werden in 100 ml Pyridin gelöst. Man gibt über 20 Minuten 5 ml Acetanhydrid zu. Danach rührt man den Ansatz noch 1h und filtriert anschließend den Niederschlag ab. Das Produkt wird mit Petrolether gewaschen und in Ethanol/Ether umkristallisiert.

Schmp.: >300 °C
hellgraue Kristalle

Ausbeute: 92%

IR-Spektrum (KBr): 1760, 1600, 1500, 1460, 1375, 1200(breit), 1110, 1080, 1060, 1010, 930, 860, 820, 790, 715, 690, 640.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 60 MHz):

8,77	1H	dd	1 ar. H
8,1-7,1	5H	m	5 ar. H
2,40	3H	s	$-CO-CH_3$

$NaC_{12}H_9O_5S$ (288,3) Ber.: C 50,00 H 3,15
Gef.: C 49,65 H 3,11

6-Dimethylaminomethyl-5-hydroxy-1-naphthalinsulfonamid (113)

AAV 1) Es werden 50 ml Methanol als Lösungsmittel verwendet.

Schmp.: 188 °C, beige Kristalle aus Methanol

Ausbeute: 78%

IR-Spektrum (KBr): 3400(breit), 1610, 1550, 1450, 1400, 1355, 1325, 1220, 1200, 1160, 1110, 1020, 980, 960, 950, 910, 880, 800, 650.

Massenspektrum (150°): 280(M^+; 1), 235(2), 171(1), 156(1), 143(1), 128(1), 127(2), 126(1), 115(2), 45(100), 43(15), 42(20).

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 80 MHz):

8,37	1H	dd	1 ar. H
8,13-7,95	2H	m	2 ar. H
7,62-7,27	2H	m	2 ar. H
8,04-7,13	3H	breit	$-SO_2NH_2$ + OH (austauschbar)
3,86	2H	s	$Ar-CH_2-N$
2,34	6H	s	$-N(CH_3)_2$

$C_{13}H_{16}N_2O_3S$ (280,3) Ber.: C 55,70 H 5,75 N 9,99
Gef.: C 55,64 H 5,58 N 9,95

6-Diethylaminomethyl-5-hydroxy-1-naphthalinsulfonamid (114)

AAV 1) Es werden 50 ml Methanol als Lösungsmittel verwendet.

Schmp.: 158 °C, gelbliche Kristalle aus Ethanol

Ausbeute: 69%

IR-Spektrum (KBr): 3320, 2970, 1625, 1570, 1460, 1390, 1360, 1330, 1200, 1160, 1110, 1040, 900, 795.

Massenspektrum (170°): 308(M^+; 1), 235(1), 171(1), 128(1), 127(1), 74(4), 73(29), 72(15), 69(4), 68(100), 66(5), 54(38), 52(33).

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$, 80 MHz):

8,51	1H	ddd	H-4
8,22	1H	dd	H-2
7,95	1H	dd	H-8
7,43	1H	dd	H-3
7,25	1H	d	H-7
6,25-6,13	3H	breit	$-SO_2NH_2$ + OH (austauschbar)

3,94	2H	s	$Ar-CH_2-N$
2,70	4H	q	$-N(C\underline{H}_2-CH_3)_2$
1,15	6H	t	$-N(CH_2-C\underline{H}_3)_2$

$J_{4,8} = 0.6$ $J_{7,8} = 8,8$ $J_{2,4} = 1,3$ $J_{2,3} = 7,3$

$C_{15}H_{20}N_2O_3S$ (308,4) Ber.: C 58,42 H 6,54 N 9,08
Gef.: C 58,18 H 6,54 N 8,18

6-Piperidinomethyl-5-hydroxy-1-naphthalinsulfonamid (115)

AAV 1) Es werden 50 ml Methanol als Lösungsmittel verwendet.

Schmp.: 134 °C, gelbliche Plättchen aus Ethanol

Ausbeute: 74%

IR-Spektrum (KBr): 3300, 2950, 1620, 1570, 1480, 1440, 1400, 1360, 1155, 1110, 1030, 900, 870, 860, 805, 760, 730, 680, 640.

Massenspektrum (130°): 320(M^+; 4), 235(2), 171(1), 155(1), 128(1), 127(3), 115(2), 98(3), 85(56), 84(100), 78(13), 70(10), 67(33), 66(48).

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$, 80 MHz):

8,52	1H	ddd	H-4
8,22	1H	dd	H-2
7,95	1H	dd	H-8
7,43	1H	dd	H-3
7,24	1H	d	H-7
6,91-6,74	3H	breit	$-SO_2-NH_2$ + OH (austauschbar)
3,84	2H	s	$Ar-CH_2-N$
2,69-2,47	4H	m	$-N(CH_2-R)_2$
1,78-1,50	6H	m	$-(CH_2)_3-$

$J_{4,8} = 0,4$ $J_{7,8} = 8,7$ $J_{2,4} = 1,3$ $J_{2,3} = 7,4$

$C_{16}H_{20}N_2O_3S$ (320,4) Ber.: C 59,98 H 6,29 N 8,74
Gef.: C 59,78 H 6,20 N 8,74

5-Acetoxy-1-naphthalinsulfonylchlorid (119)

10 g des Natriumsulfonats 111 werden mit 10 g Phosphorpentachlorid gut durchmischt und mit 80 ml Chloroform versetzt. Die Suspension wird 30 Minuten unter Rückfluß mit einem Calziumchlorid-Rohr erhitzt. Nach dem Abkühlen wird filtriert und der Rückstand mit Chloroform gewaschen. Das Filtrat und die Waschflüssigkeit werden vereinigt und eingeengt. Die verbleibende Substanz wird in Petrolether (60-80°) umkristallisiert.

Schmp.: 129 °C, gelbliche Nadeln

Ausbeute: 89%

IR-Spektrum (KBr): 3100, 1770, 1590, 1570, 1500, 1460, 1420, 1370, 1190, 1160, 1100, 1080, 1060, 1010, 925, 900, 810, 790, 720, 645.

Massenspektrum (120°): 286($M+2^+$; 3), 285($M+1^+$; 1), 284(M^+; 7), 249(5), 246(2), 245(4), 244(36), 243(11), 242(89), 207(5), 185(4), 180(10), 179(4), 178(32), 159(10), 152(4), 149(12), 144(10), 143(64), 142(8), 131(3), 126(3), 116(11), 115(100), 114(31), 113(14), 102(4), 89(8), 88(11), 87(7), 86(5), 75(6), 63(13), 62(9).

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 80 MHz):

8,77	1H	"dd"	1 ar. H
8,06-7,84	2H	m	2 ar. H
7,63-7,21	3H	m	3 ar. H
2,44	3H	s	$-CO-CH_3$

$C_{12}H_9ClO_4S$ (284,7) Ber.: C 50,62 H 3,19
Gef.: C 50,32 H 3,16

5-Acetoxy-N,N-diethyl-1-naphthalinsulfonamid (120)

2,8 g (0,01 mol) 119 werden in Aceton/Ether (25 ml/25 ml) gelöst. Unter Kühlung werden über 10 Minuten 1,5 g (0,02 mol) Diethylamin zugetropft. Danach wird noch 20 Minuten gerührt und anschließend abfiltriert. Der mit H_2O gewaschene Rückstand wird getrocknet und in Benzol umkristallisiert.

Schmp.: 109 °C, farblose Nadeln

Ausbeute: 90%

IR-Spektrum (KBr): 2980, 1770, 1600, 1465, 1415, 1380, 1350, 1315, 1210, 1180, 1140, 1100, 1070, 1050, 1020, 930, 860, 830, 815, 800, 720, 700.

Massenspektrum (130°): 321(M^+; 4), 279(7), 264(3), 207(4), 159(3), 145(3), 144(24), 143(16), 142(5), 106(5), 105(19), 104(7), 73(7), 72(100), 58(16), 56(7).

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$, 80 MHz):

8,56	1H	ddd	H-4
8,28-8,07	2H	m	2 ar. H
7,74-7,30	3H	m	3 ar. H
3,36	4H	q	$-N(C\underline{H}_2-CH_3)_2$
2,47	3H	s	$-CO-CH_3$
1,10	6H	t	$-N(CH_2-C\underline{H}_3)_2$

$C_{16}H_{19}NO_4S$ (321,4) Ber.: C 59,79 H 5,96 N 4,36
Gef.: C 60,00 H 6,21 N 4,38

N,N-Diethyl-5-hydroxy-1-naphthalinsulfonamid (121)

5 g 120 werden in 50 ml Methanol mit einigen Tropfen konz. Salzsäure versetzt und 1h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Produkt durch Zugabe von H_2O auskristallisiert. Die getrocknete Substanz läßt sich in Petrolether (60-80°)/Benzol (2/1) umkristallisieren.

Schmp.: 129 °C, farblose Nadeln

Ausbeute: 92%

IR-Spektrum (KBr): 3400(breit), 2980, 1625, 1590, 1575, 1460, 1360, 1310, 1280, 1215, 1180, 1140, 1100, 1070, 1020, 945, 880, 820, 780, 730.

Massenspektrum (100°): 279(M^+; 7), 264(3), 207(8), 159(10), 145(4), 144(38), 143(44), 142(3), 116(14), 115(67), 114(9), 113(4), 89(9), 72(100), 58(26), 56(6).

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$, 80 MHz):

8,49	1H	ddd	H-4
8,26-8,10	2H	m	2 ar. H
7,57-7,30	2H	m	2 ar. H
6,89	1H	dd	H-6
6,25-5,25	1H	breit	OH (austauschbar)
3,36	4H	q	$-N(C\underline{H}_2-CH_3)_2$
1,08	6H	t	$-N(CH_2-C\underline{H}_3)_2$

$C_{14}H_{17}NO_3S$ (279,4) Ber.: C 60,19 H 6,13 N 5,01
Gef.: C 59,99 H 6,05 N 5,00

N,N-Diethyl-6-diethylaminomethyl-5-hydroxy-1-naphthalinsulfonamid (122)

AAV 1) aus 121: Es werden 50 ml Methanol als Lösungsmittel verwendet.

Schmp.: 81 °C, weiße Kristalle aus Petrolether (60-80°)

Ausbeute: 86%

IR-Spektrum (KBr): 2980, 2940, 1630, 1575, 1480, 1460, 1405, 1390, 1330, 1240, 1210, 1150, 1120, 1095, 1070, 780, 760, 740, 695, 640.

Massenspektrum (150°): 369(M^+; 2), 291(3), 276(3), 229(2), 219(2), 158(1), 157(1), 156(2), 155(11), 129(1), 128(3), 127(5), 126(1), 86(2), 73(26), 72(25), 58(100).

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$, 80 MHz):

10,64-10,56	1H	breit	OH (austauschbar)
8,50	1H	ddd	H-4
8,20-7,96	2H	m	2 ar. H
7,54-7,15	2H	m	2 ar. H
3,93	2H	s	$Ar-CH_2-N$
3,35	4H	q	$-SO_2-N(C\underline{H}_2-CH_3)_2$
2,69	4H	q	$-CH_2-N(C\underline{H}_2-CH_3)_2$
1,24-0,99	12H	m	$2\ -N(CH_2-C\underline{H}_3)_2$

$C_{19}H_{28}N_2O_3S$ (364,5) Ber.: C 62,61 H 7,74 N 7,69
Gef.: C 62,52 H 7,81 N 7,62

1,4,5-Naphthalintriol (30)

3 g Juglon (5) werden in 100 ml Ether mit 0,1 g Pd/C (10%) bei 4 bar Wasserstoffdruck 15 Minuten hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird die Lösung auf ca. 30 ml eingeengt und das Produkt mit Petrolether (60-80°) ausgefällt.

Schmp.: 149 °C, Lit.[48] 149-150 °C, Lit.[44] 168-170 °C
farblose Kristalle aus Ether mit Petrolether

Ausbeute: 94%

IR-Spektrum (KBr): 3600-2700, 1640, 1615, 1520, 1460, 1410, 1380, 1340, 1310, 1155, 1140, 1030, 925, 810, 760, 750.

Massenspektrum (150°): 176(M^+; 100), 174(18), 147(31), 131(10), 130(13), 121(21), 120(33), 102(20), 92(19), 91(10), 63(16).

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 80 MHz):

10,73	1H	bs	OH (austauschbar)
10,41	1H	bs	OH (austauschbar)
9,58-9,18	1H	bs	OH (austauschbar)
7,58	1H	dd	H-8
7,26	1H	"t"	H-7
6,82-6,54	3H	m	3 ar. H

$C_{10}H_8O_3$ (176,2) Ber.: C 68,18 H 4,58
Gef.: C 68,00 H 4,49

6-Hydroxy-2-phenyl-naphth[1,8-d,e]-1,3,2-dioxaborin (124)

Darstellung: analog Lit.[45]
3 g 30 werden mit 2,1 g Dihydroxyphenylboran in 50 ml Toluol azeotrop destilliert. Beim Abkühlen fällt das Produkt aus und kann in Benzol umkristallisiert werden.

Schmp.: 204 °C, farblose Nadeln

Ausbeute: 80%

IR-Spektrum (KBr): 3600-2900, 1640, 1620,
1605, 1405, 1390, 1360, 1340, 1240, 1185, 1130, 1090, 1065,
1030, 1015, 930, 815, 750, 690, 635.

Massenspektrum (140°): 263($M+1^+$; 17), 262(M^+; 100), 261(28),
234(10), 233(46), 232(11), 131(12), 130(11), 129(6), 105(3),
104(5), 103(7), 102(22), 101(18), 78(3), 77(8), 76(9), 75(10),
74(6), 63(3), 53(4), 52(4), 51(8).

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 80 MHz):

9,32-8,69	1H	breit	OH (austauschbar)
7,68-7,49	2H	m	2 ar. H
7,44-7,05	5H	m	5 ar. H
6,71-6,37	3H	m	3 ar. H

$C_{16}H_{11}BO_3$ (262,1) Ber.: C 73,33 H 4,23
Gef.: C 73,13 H 4,13

Triphenylboroxin (125)

Nach der azeotropen Destillation zur Darstellung von 124
und Abfiltrieren des Produktes wird das Filtrat eingeengt,
in Chloroform aufgenommen und an einer Kieselgelsäule ge-
reinigt. Das Eluat wird eingeengt und der Rückstand in
Diisopropylether umkristallisiert.

Schmp.: 216 °C, Lit.[46] 215 °C

Ausbeute: 4%

IR-Spektrum (KBr): 3400, 3080, 3060, 1600,
1490, 1440, 1390-1330, 1310, 1180, 1160, 1090, 1025, 760, 700.

Massenspektrum (135°): 313($M+1^+$; 20), 312(M^+; 100)

$C_{18}H_{15}B_3O_3$ (311,7) Ber.: C 69,35 H 4,85
Gef.: C 69,58 H 4,70

5-Dimethylaminomethyl-6-hydroxy-2-phenyl-naphth[1,8-d,e]-1,3,2-dioxaborin-hydrochlorid (126)

0,93 g (0.01 mol) N,N-Dimethylmethyleniminiumchlorid werden in 20 ml wasserfreiem Acetonitril suspendiert. Bei Zugabe von 2,62 g (0,01 mol) des Dioxaborins 124 löst sich das Methyleniminiumsalz nahezu auf. Gleichzeitig entsteht ein feinkristalliner Niederschlag, der abfiltriert und mit Ether gewaschen wird.

Schmp.: Zersetzung ab 130 °C

Ausbeute: 68%

IR-Spektrum (KBr): 3400, 2660, 1610, 1600, 1470, 1440, 1415, 1390, 1320, 1270, 1230, 1190, 1150, 1075, 1030, 945, 875, 810, 765, 725, 695, 630.

Massenspektrum (180°): 319(M^+, 5), 277(19), 276(100), 275(53), 274(9), 263(11), 262(6), 261(18), 247(11), 246(10), 234(6), 233(32), 232(8), 188(2), 138(5), 131(6), 115(10), 104(4), 103(4), 102(9), 101(8), 91(3), 89(3), 78(23), 77(11), 76(7), 75(7), 74(5), 63(5), 58(5), 52(8), 51(10), 50(8).

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 80 MHz):

10,97-10,37	1H	breit	1 austauschbares H (?)
9,77-9,18	1H	breit	1 austauschbares H (?)
7,77-7,21	7H	m	7 ar. H
6,86-6,51	2H	m	2 ar. H
4,32-4,27	2H	"d"	$Ar-CH_2-N^+$
2,74	6H	d	$-\overset{+}{N}(CH_3)_2$

$C_{19}H_{19}BNO_3]^+ Cl^-$ (355,6) Ber.: C 64,17 H 5,39 N 3,94
Gef.: C 62,11 H 5,34 N 3,93

2-Methyl-1,4,5-naphthalintriol (99)

Darstellung: analog 1,4,5-Naphthalintriol (30)

Schmp.: 148 °C, Lit.[47] 148 °C
gelbliche Nadeln aus Ether/Petrolether (60-80°)

Ausbeute: 82%

IR-Spektrum (KBr): 3600-2800, 1640, 1620, 1530, 1475, 1420, 1370, 1320, 1220, 1170, 1100, 1060, 890, 855, 825, 805, 750.

Massenspektrum (140°): 191($M+1^+$; 13), 190(M^+; 100), 189(11), 188(16), 175(12), 173(6), 161(19), 147(58), 145(9), 144(17), 133(5), 132(7), 131(11), 121(26), 120(10), 116(17), 115(26), 105(7), 103(8), 92(12), 77(12), 65(12), 63(18), 53(8), 51(10).

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 80 MHz):

10,55-10,43	2H	breit	2 OH (austauschbar)
8,22	1H	bs	OH (austauschbar) (?)
7,54	1H	dd	H-8
7,19	1H	"t"	H-7
6,64	1H	dd	H-6
6,51	1H	s	H-3
2,25	3H	s	$-CH_3$

$J_{6,7} = 7,4$ $J_{7,8} = 8,5$ $J_{6,8} = 1,1$

$C_{11}H_{10}O_3$ (190,2) Ber.: C 69,47 H 5,30
Gef.: C 69,32 H 5,11

6-Hydroxy-5-methyl-2-phenyl-naphth(1,8-d,e)-1,3,2-dioxaborin (127)

Darstellung: analog dem Dioxaborin 124

Schmp.: 142 °C, leicht zersetzliche, gelbe Kristalle aus Toluol

Ausbeute: 43%

IR-Spektrum (KBr): 3300, 1645, 1620, 1610, 1500, 1440, 1380, 1330, 1245, 1205, 1185, 1175, 1115, 1070, 1030, 845, 805, 745, 695, 685, 640.

Massenspektrum (120°): 277($M+1^+$; 21), 276(M^+; 100), 275(30), 259(2), 248(4), 247(23), 246(14), 245(3), 234(4), 233(29), 232(7), 202(2), 138(8), 116(5), 115(11), 114(5), 104(5), 101(3), 89(4), 77(5), 76(3), 75(3), 74(3), 63(4), 51(5), 50(5).

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 80 MHz):

8,53-6,95	1H	breit	OH (austauschbar)
7,66-7.03	7H	m	7 ar. H
6,52	1H	"d"	1 ar. H
6,45	1H	s	H-4
2,26	3H	s	$-CH_3$

$C_{17}H_{13}BO_3$ (276,1) Ber.: C 73,96 H 4,75
Gef.: C* 70,99 H 4,60

5-Hydroxy-2-methyl-1,4-naphthochinon (Plumbagin) (1)

Das aminomethylierte Dioxaborin 126 wird entsprechend AAV 2) der Hydrogenolyse unterzogen. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird dem Ansatz 100 ml einer 10proz. $FeCl_3$-Lösung zugesetzt und gerührt. Nach 1h wird eingeengt, 200 ml H_2O zugegeben und mit Chloroform ausgeschüttelt. Aus der getrockneten und eingeengten organischen Phase läßt sich Plumbagin (1) durch

* Schwierigkeiten bei der Verbrennung der Bor-Verbindung führten zu dem abweichenden C-Wert

Sublimation (40 °C, 0,13 mbar) und Umkristallisation aus Petrolether gewinnen.

Schmp.: 77 °C, orange Nadeln

Ausbeute: 5%

Spektroskopische Daten: identisch mit den Daten der auf anderem Wege dargestellten Substanz.

2,3-Dihydro-5-hydroxy-1,4-naphthochinon (31)

Darstellung nach Lit.[48]:
Das Naphthalintriol 30 wird in einem evakuierten Kolben oder Sublimator 10 Minuten auf 160-170 °C erhitzt. Das erkaltete Produkt nimmt man in Tetrachlorkohlenstoff auf, die noch vorhandene Ausgangsverbindung bleibt darin vollständig ungelöst. Nach Einengen der Lösung erfolgt Kristallisation. Durch Umkristallisation in Ethanol erhält man glänzende Täfelchen.

Schmp.: 96 °C, Lit.[48] 96-97 °C

Ausbeute: 67%, Lit.[48] 70%

IR-Spektrum (KBr): 2960, 1690, 1640, 1600, 1450, 1430, 1350, 1320, 1280, 1225, 1210, 1165, 1120, 1010, 990, 925, 810, 725, 625.

Massenspektrum (70°): 176(M^+; 93), 149(6), 148(27), 147(19), 121(41), 120(100), 119(9), 93(7), 92(51), 91(16), 74(8), 65(11), 64(15), 63(23).

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$, 80 MHz):

12,1	1H	s	OH (austauschbar)
7,76-7,19	3H	m	3 ar. H
3,09-3,04	4H	m	$-CO-CH_2-CH_2-CO-$

$C_{10}H_8O_3$ (176,2) Ber.: C 68,18 H 4,58
Gef.: C 68,44 H 4,66

2,3-Dihydro-2-dimethylaminomethyl-5-hydroxy-1,4-naphthochinon-hydrochlorid (129)

0,6 g 31 werden in 10 ml wasserfreiem Acetonitril gelöst und mit 0,32 g N,N-Dimethylmethyleniminiumchlorid versetzt. Es wird noch 2h gerührt und anschließend der gebildete Niederschlag abfiltriert. Das Filtrat wird zur Nachfällung unter 0 °C abgekühlt.

Schmp.: 131 °C, weißes Pulver

Ausbeute: 62%

IR-Spektrum (KBr): 3400, 3040, 2960, 2580, 2520, 2480, 1700, 1645, 1420, 1355, 1330, 1300, 1275, 1255, 1225, 1195, 1170, 1150, 1110, 1085, 1050, 1010, 980, 950, 900, 815, 790, 740.

Massenspektrum (150°): 233(M^+; 1), 190(3), 189(8), 188(67), 187(8), 176(2), 175(3), 174(3), 173(15), 161(2), 160(14), 159(2), 145(3), 132(15), 131(29), 121(12), 120(23), 115(3), 114(3), 104(4), 103(6), 93(3), 92(21), 91(5), 80(3), 78(3), 77(8), 74(4), 67(3), 66(4), 65(6), 64(10), 63(17), 58(85), 53(5), 51(8), 45(56), 44(100).

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 80 MHz):

12,07	1H	s	OH (austauschbar)
11,0-10,4	1H	bs	R_3NH^+ (austauschbar)
7,90-7,29	3H	m	3 ar. H
4,59-3,07	5H	m	$-CO-CH_2-CRH-CH_2-N^+$
2,79	6H	bs	$-\overset{+}{N}(CH_3)_2$

$C_{13}H_{16}NO_3]^+Cl^-$ (269,7) Ber.: C 57,89 H 5,98 N 5,19
Gef.: C 56,84 H 6,12 N 5,19

2,3-Dihydro-5-hydroxy-2-methyl-1,4-naphthochinon (130)

Darstellung: aus 99 nach Lit.[47], analog der Darstellung von 31 aus 30

Schmp.: 87 °C, Lit.[47] 86 °C
gelbe Prismen aus Petrolether (60-80°)

Ausbeute: 59%

IR-Spektrum (KBr): 2970, 2930, 2900, 1695, 1640, 1610, 1480, 1450, 1420, 1355, 1260, 1220, 1170, 1125, 1095, 1050, 1000, 940, 905, 895, 825, 805, 770, 740.

Massenspektrum (50°): 191($M+1^+$; 10), 190(M^+, 66), 188(6), 176(11), 175(100), 167(4), 162(21), 149(17), 147(25), 131(6), 121(21), 120(74), 119(10), 115(7), 93(9), 92(66), 91(16), 77(10), 74(7), 65(17), 64(23), 63(40), 62(9), 57(7), 55(8), 53(9), 51(8).

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$, 80 MHz):

12,03	1H	s	OH (austauschbar)
7,75-7,16	3H	m	3 ar. H
3,34-2,64	3H	m	$-CH_2-CHR_2$
1,34	3H	d	$-CH_3$

$C_{11}H_{10}O_3$ (190,2) Ber.: C 69,47 H 5,30
Gef.: C 69,50 H 5,09

5-Hydroxy-2-methyl-1,4-naphthochinon (Plumbagin) (1)

A) Das aminomethylierte 2,3-Dihydronaphthochinonderivat 129 wird in Ethanol (2 g/200 ml) bei 60 °C und 100 bar Wasserstoff mit 1 g Raney-Nickel hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators werden dem Ansatz 100 ml einer 10 proz. $FeCl_3$-Lösung

zugesetzt und 1h gerührt. Anschließend führt man eine Wasserdampfdestillation durch und engt das Destillat auf 50 ml ein, wobei eine gelbe Masse am Boden während des Abkühlens erstarrt. Die überstehende, trübe Flüssigkeit wird abdekantiert und mit Ether ausgeschüttelt. Durch Einengen der organischen Phase und Sublimation des Rückstandes (40 °C, 0,13 mbar) erhält man Plumbagin (1).

Schmp.: 76 °C, orange Nadeln aus Petrolether

Ausbeute: 3%

B) 2 g des Hydrochlorids 129 werden in 30 ml Dimethylsulfoxid 15 Minuten auf 150 °C erhitzt. Anschließend verdünnt man mit 200 ml H_2O und führt eine Wasserdampfdestillation durch. Durch Ausschütteln des Destillats mit Ether, Einengen der organischen Phase und Sublimation isoliert man Plumbagin (1).

Schmp.: 76 °C, orange Nadeln aus Petrolether

Ausbeute: 6%

2-Methyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,4-naphthochinon (134)

Die bei der katalytischen Hydrierung von 129 bzw. deren Aufarbeitung anfallende gelbe Masse wird in Petrolether (60-80°) umkristallisiert.

Schmp.: 52 °C, Lit.[58] 50-52 °C

Ausbeute: 22%

---

58 C.K. Chuang und C.T. Han, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 68, 876 (1935)

IR-Spektrum (KBr): 2940, 2890, 2860, 1640, 1610, 1460, 1450, 1425, 1410, 1390, 1370, 1340, 1290, 1265, 1230, 1180, 1170, 1125, 1075, 1030, 1005, 970, 900, 870, 850, 820, 775, 690, 665, 640.

Massenspektrum (40°): 177($M+1^+$; 13), 176(M^+; 100), 175(17), 162(8), 161(67), 160(6), 159(11), 148(8), 147(16), 133(33), 131(8), 129(9), 120(4), 119(6), 115(9), 108(6), 107(5), 106(4), 105(39), 103(5), 96(7), 92(3), 91(6), 80(9), 79(33), 78(12), 77(33), 69(6), 68(12), 67(6), 66(8), 65(9), 63(7), 55(5), 53(13), 52(18), 51(22), 50(9).

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$, 80 MHz):

6,52	1H	q	H-3
2,50-2,34	4H	m	H_2-5, H_2-8
2,02	3H	d	$-CH_3$
1,76-1,57	4H	m	H_2-6, H_2-7

$J_{3,-CH_3}$ = 1,6

$C_{11}H_{12}O_2$ (176,2) Ber.: C 74,98 H 6,86
Gef.: C 74,63 H 6,57

5-Methoxy-1-naphthol (19)

A) Aus 1,5-Dimethoxynaphthalin (137) nach Lit.[53]:

550 mg (11,5 mmol) Natriumhydrid in 10 ml Dimethylformamid (DMF) werden mit 0,83 ml (11 mmol) Ethanthiol in 10 ml DMF versetzt. Die Suspension wird 10 Minuten gerührt. Nach einer weiteren Zugabe von 20 ml DMF werden 1,88 g (10 mmol) 137 zugefügt. Der Ansatz wird 6h auf 100 °C erhitzt, abgekühlt, mit 50 ml 5 proz. Salzsäure angesäuert und in 500 ml H_2O gegeben. Extraktion mit Chloroform (3×100 ml), Waschen und Trocknen der organischen Phase liefern nach Verdampfen des Lösungsmittels das Naphthol 19.

Schmp.: 137 °C, Lit.[53] 140-141 °C, farblose Nadeln aus Petrolether (60-80°)

Ausbeute: 48%, Lit.[53] 91%

B) Aus 1,5-Naphthalindiol (4) nach Lit.[37]:

In einem mit Rührer, Thermometer und Tropftrichter versehenen Dreihalskolben werden 128 g (0,8 mol) 4 in einer Lösung von 140 g (2,5 mol) festem Kaliumhydroxid und 150 ml H_2O unter Rühren gelöst. Um das Monokaliumsalz in feine Verteilung zu bringen, werden zu der dunkelbraunen Lösung 105 ml (1,25 mol) 37 proz. Salzsäure unter Kühlung zugegeben. (Es verbleiben 1,25 mol Alkali). Dann werden unter kräftigem Rühren und Kühlen mit Wasser 126 g (1 mol) Dimethylsulfat zugetropft, wobei die Tropfgeschwindigkeit so reguliert wird, daß die Temperatur 30° nicht übersteigt. Nach vierstündigem Rühren wird kurze Zeit auf 70° erwärmt und von gebildetem Dimethylether abfiltriert. Der Rückstand wird nochmals mit Lauge ausgezogen, die vereinigten Filtrate mit Salzsäure angesäuert und die ausgefallenen, hellgrauen Flocken abfiltriert, gewaschen und getrocknet.

Schmp.: 136 °C, Lit.[37] 134-135 °C
farblose Nadeln aus Petrolether (60-80°)

Ausbeute: 54%, Lit.[37] 54%

Die Produkte der Synthesen A) und B) stimmen in ihren spektroskopischen Daten überein:

IR-Spektrum (KBr): 3500-3100, 1595, 1510, 1440, 1360, 1300, 1265, 1210, 1195, 1180, 1160, 1070, 1050, 1040, 900, 865, 850, 770.

Massenspektrum (80°): 174(M^+; 100), 159(74), 131(74), 115(29), 103(26), 102(17), 87(9), 77(27), 76(9), 75(8), 74(6), 63(10), 51(12).

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$, 80 MHz):

7,83-7,60	2H	m	H-4, H-8
7,41-7,13	2H	m	H-3, H-7
6,85-6,69	2H	m	H-2, H-6
5,21	1H	s	OH (austauschbar)
3,96	3H	s	OCH_3

$C_{11}H_{10}O_2$ (174,2) Ber.: C 75,85 H 5,79
Gef.: C 75,54 H 5,80

2-Dimethylaminomethyl-5-methoxy-1-naphthol (138)

AAV 1) aus 19

Schmp.: 103 °C, farblose Nadeln

Ausbeute: 89%

IR-Spektrum (KBr): 3460, 2980, 2960, 2840, 1600, 1510, 1400, 1360, 1320, 1290, 1260, 1240, 1210, 1185, 1100, 1060, 1040, 1020, 965, 950, 900, 850, 825, 800, 750, 740, 690, 670.

Massenspektrum (80°): 231(M^+; 19), 188(5), 187(19), 186(100), 171(24), 158(15), 143(16), 129(7), 128(15), 127(9), 116(10), 115(7), 89(12), 77(7), 76(4), 75(7), 74(4), 63(13), 45(26), 44(5).

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$, 80 MHz):

9,5	1H	breit	OH (austauschbar)
7,80	1H	"dd"	H-8
7,64	1H	dd	H-4
7,33	1H	"t"	H-7
7,03	1H	d	H-3
6,77	1H	dd	H-6
3,96	3H	s	OCH_3
3,76	2H	s	$Ar-CH_2-N$
2,37	6H	s	$-N(CH_3)_2$

$C_{14}H_{17}NO_2$ (231,3) Ber.: C 72,70 H 7,41 N 6,06
Gef.: C 72,64 H 7,49 N 5,98

5-Methoxy-2-pyrrolidinomethyl-1-naphthol (139)

AAV 1) aus 19, umkristallisiert in Ethanol

Schmp.: 93 °C, farblose Kristalle

Ausbeute: 88%

IR-Spektrum (KBr): 2950, 2820, 1600, 1510, 1460, 1440, 1405, 1385, 1360, 1345, 1315, 1255, 1205, 1185, 1170, 1150, 1120, 1060, 995, 975, 930, 890, 835, 800, 755, 735, 685.

Massenspektrum (50°): 257(M^+; 5), 188(5), 187(14), 186(95), 172(4), 171(24), 159(4), 158(15), 157(3), 145(4), 144(5), 143(20), 129(9), 128(21), 127(10), 126(5), 116(13), 115(90), 114(7), 113(5), 102(4), 101(3), 89(18), 88(6), 87(7), 71(36), 70(100).

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$, 80 MHz):

11,13	1H	bs	OH (austauschbar)
7,81	1H	"d"	H-8
7,65	1H	d	H-4
7,34	1H	"t"	H-7
7,05	1H	d	H-3
6,77	1H	"d"	H-6
3,97	5H	"s"	OCH_3 + Ar-CH_2-N
2,74-2,56	4H	m	-N(CH_2-R)$_2$
1,94-1,78	4H	m	-CH_2-CH_2-

$J_{3,4}$ = 8,5 $J_{6,7}$ = 7,2 $J_{7,8}$ = 8,5

$C_{16}H_{19}NO_2$ (257,3) Ber.: C 74,68 H 7,44 N 5,44
Gef.: C 74,47 H 7,27 N 5,76

5-Methoxy-2-piperidinomethyl-1-naphthol (140)

AAV 1) aus 19

Schmp.: 136 °C, beige Plättchen

Ausbeute: 91%

IR-Spektrum (KBr): 2940, 1600, 1510, 1475, 1460, 1445, 1410, 1380, 1320, 1280, 1260, 1230, 1210, 1180, 1160, 1150, 1110, 1100, 1060, 1040, 1000, 980, 970, 960, 950, 900, 860, 840, 820, 800, 780, 750, 740, 690.

Massenspektrum (110°): 271(M^+, 5), 187(12), 186(79), 171(17), 158(11), 143(14), 129(6), 128(13), 127(7), 126(4), 115(61), 89(12), 85(36), 84(100), 63(13), 57(19), 56(24).

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$, 80 MHz):

10,39	1H	bs	OH (austauschbar)
7,78	1H	"dd"	H-8
7,62	1H	dd	H-4
7,36	1H	dd	H-7
7,03	1H	d	H-3
6,78	1H	dd	H-6
3,96	3H	s	OCH_3
3,76	2H	s	$Ar-CH_2-N$
2,77-2,38	4H	m	$-N(CH_2-R)_2$
1,78-1,39	6H	m	$-(CH_2)_3-$

$C_{17}H_{21}NO_2$ (271,4) Ber.: C 75,25 H 7,80 N 5,16
Gef.: C 75,33 H 8,09 N 5,04

5-Methoxy-2-morpholinomethyl-1-naphthol (141)

AAV 1) aus 19, umkristallisiert in Ethanol

Schmp.: 114 °C, weißes Pulver

Ausbeute: 84%

IR-Spektrum (KBr): 2960, 2860, 2820, 1600, 1510, 1460, 1440, 1410, 1380, 1350, 1315, 1300, 1275, 1260, 1210, 1185, 1170, 1160, 1120, 1065, 1030, 1005, 985, 970, 905, 895, 870, 840, 825, 805, 790, 760, 750, 740, 690, 635.

Massenspektrum (70°): 273(M^+; 2), 187(16), 186(100), 172(3), 171(21), 158(14), 145(3), 144(6), 143(18), 129(8), 128(18), 127(10), 126(5), 116(11), 115(80), 114(6), 113(5), 102(3), 101(3), 100(3), 89(17), 88(8), 87(40), 86(35), 79(5), 77(7), 76(5), 75(8), 74(7).

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$, 80 MHz):

11,4-10,2	1H	breit	OH (austauschbar)
7,81	1H	"dd"	H-8
7,68	1H	d	H-4
7,35	1H	dd	H-7
7,05	1H	d	H-3
6,79	1H	dd	H-6
3,97	3H	s	OCH_3
3,83	2H	s	$Ar-CH_2-N$
3,83-3,72	4H	m	$-CH_2-O-CH_2-$
2,67-2,55	4H	m	$-N(CH_2-R)_2$

$J_{3,4}$ = 8,5 $J_{6,7}$ = 7,5 $J_{7,8}$ = 8,3

$C_{16}H_{19}NO_3$ (273,3) Ber.: C 70,31 H 7,01 N 5,13
Gef.: C 70,19 H 6,77 N 5,02

2-Hexamethyleniminomethyl-5-methoxy-1-naphthol (142)

AAV 1) aus 19, umkristallisiert in Aceton/Ethanol (1:1)

Schmp.: 97 °C; lange, farblose Nadeln

Ausbeute: 90%

IR-Spektrum (KBr): 2920, 2860, 1600, 1510, 1460, 1440, 1410, 1390, 1320, 1295, 1275, 1255, 1210, 1185, 1170, 1150, 1140, 1125, 1105, 1070, 1000, 960, 910, 890, 875, 835, 825, 815, 800, 770, 750, 685.

Massenspektrum (80°): 285(M^+; 2), 188(5), 187(17), 186(100), 171(23), 167(4), 159(4), 158(15), 150(2), 149(23), 145(5), 144(6), 143(20), 129(8), 128(20), 127(10), 126(6), 116(12), 115(93), 114(6), 113(6), 99(43), 98(50), 89(18), 84(10), 70(73).

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$, 80 MHz):

11,24	1H	bs	OH (austauschbar)
7,83	1H	ddd	H-8
7,65	1H	dd	H-4
7,38	1H	dd	H-7
7,03	1H	d	H-3
6,78	1H	dd	H-6
3,96	3H	s	OCH_3
3,90	2H	s	$Ar-CH_2-N$
2,75-2,68	4H	m	$-N(CH_2-R)_2$
1,67	8H	"bs"	$-(CH_2)_4-$

$J_{3,4}$ = 8,5 $J_{6,7}$ = 7,6 $J_{7,8}$ = 8,4 $J_{6,8}$ = 0,9

$J_{4,8}$ = 0,7

$C_{18}H_{23}NO_2$ (285,4) Ber.: C 75,76 H 8,12 N 4,91
Gef.: C 75,60 H 8,15 N 4,97

3-Cyclohexyl-3,4-dihydro-7-methoxy-2H-naphth[2,1-e][1,3]oxazin (143)

AAV 1) aus 19, umkristallisiert in Ethanol

Schmp.: 107 °C, bräunliche Kristalle

Ausbeute: 80%

IR-Spektrum (KBr): 2920, 2850, 1600, 1510, 1465, 1420, 1395, 1380, 1350, 1260, 1235, 1210, 1190, 1175, 1155, 1120, 1055, 1010, 990, 905, 895, 870, 835, 820, 790, 750, 680.

Massenspektrum (70°): 298($M+1^+$; 1), 297(M^+; 2), 188(6), 187(14), 186(100), 173(20), 172(2), 171(14), 167(2), 159(2), 158(9), 157(2), 150(1), 149(14), 145(3), 144(3), 143(10), 129(4), 128(10), 127(8), 126(2), 116(6), 115(43), 114(3), 113(3), 112(2), 111(11), 110(3), 104(3), 96(3), 89(8), 83(14), 82(29), 78(17), 77(6), 75(5), 73(7).

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$, 80 MHz):

7,78-7,64	2H	m	H-6, H-10
7,34	1H	"t"	H-9
7,03	1H	d	H-5
6,79	1H	d	H-8
5,14	2H	s	$O-CH_2-N$
4,17	2H	s	$Ar-CH_2-N$
3,97	3H	s	OCH_3
2,50-2,95	1H	m	$R_2N-CH(R)_2$
2,20-1,00	10H	m	$-(CH_2)_5-$

$C_{19}H_{23}NO_2$ (297,4) Ber.: C 76,74 H 7,80 N 4,71
Gef.: C 76,83 H 8,09 N 5,03

3-Benzyl-3,4-dihydro-7-methoxy-2H-naphth[2,1-e][1,3]oxazin (144)

AAV 1) aus 19: Die Reaktion wird in Ethanol bei 50 °C durchgeführt. Das ausgefallene Produkt wird in wenig Chloroform gelöst und mit Petrolether (60-80°) auskristallisiert.

Schmp.: 108 °C, beige Kristalle

Ausbeute: 52%

IR-Spektrum (KBr): 3030, 3000, 2940, 2900, 2850, 1600, 1510, 1460, 1440, 1405, 1380, 1360, 1310, 1260, 1225, 1210, 1185, 1155, 1125, 1060, 1020, 970, 945, 940, 915, 870, 845, 830, 815, 790, 760, 740, 700, 680, 660.

Massenspektrum (110°): 305(M^+, 1), 214(1), 187(8), 186(52), 172(2), 171(10), 158(7), 145(1), 144(2), 143(9), 129(3), 128(8), 127(4), 126(2), 120(1), 119(10), 118(4), 117(1), 116(5), 115(38), 114(3), 113(2), 92(13), 91(100), 89(13).

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$, 80 MHz):

7,76	2H	"d"	H-6, H-10
7,47-7,23	6H	m	H-9 + $-C_6H_5$
6,99	1H	d	H-5
6,81	1H	dd	H-8
5,05	2H	s	$O-CH_2-N$
4,06	2H	s	Naphth.-CH_2-N
3,98	3H	s	OCH_3
3,96	2H	s	$N-C\underline{H}_2-C_6H_5$

$C_{20}H_{19}NO_2$ (305,4) Ber.: C 78,66 H 6,27 N 4,59
Gef.: C 78,67 H 6,37 N 4,40

5-Methoxy-2-methyl-1-naphthol (52)

AAV 2) aus 140: Nach Abfiltrieren des Katalysators wird eingeengt und der ölige Rückstand in möglichst wenig Methanol aufgenommen. Durch Zugabe von H_2O entstehen farblose Nadeln.

Schmp.: 108 °C, Lit.[20] 107-108 °C

Ausbeute: 69%

IR-Spektrum (KBr): 3600-3100, 1630, 1600, 1510, 1450, 1370, 1260, 1245, 1205, 1180, 1150, 1060, 1015, 950, 930, 890, 860, 850, 830, 820, 790, 740, 670.

Massenspektrum (75°): 189($M+1^+$; 14), 188(M^+; 100), 173(68), 145(74), 129(10), 128(15), 127(21), 115(51), 94(9), 91(13), 89(9), 77(9), 63(12), 51(10).

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$, 80 MHz):

7,75-7,54	2H	m	H-4, H-8
7,41-7,10	2H	m	H-3, H-7
6,72	1H	d	H-6
5,00	1H	s	OH (austauschbar)
3,96	3H	s	OCH_3
2,37	3H	s	Ar-CH_3

$C_{12}H_{12}O_2$ (188,2) Ber.: C 76,57 H 6,43
Gef.: C 76,42 H 6,52

5-Methoxy-2-methyl-1,4-naphthochinon (23)

A) AAV 3) (entsprechend Lit.[20]), aus 52:

Schmp.: 99 °C, Lit.[20] 99 °C, gelbe Kristalle aus Ethanol

Ausbeute: 70%, Lit.[20] 70%

IR-Spektrum (KBr): 1650, 1580, 1470, 1350, 1280, 1250, 1185, 1070, 1050, 960, 905, 890, 830, 770, 720, 695, 665.

Massenspektrum (110°): 202(M^+; 76), 187(8), 174(11), 173(33), 159(13), 156(18), 155(12), 145(27), 144(22), 131(39), 128(40), 116(52), 115(70), 105(39), 104(70), 103(23), 91(18), 77(43), 76(100), 75(28), 74(22), 63(39), 62(26), 51(21), 50(27).

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$, 60 MHz):

7,88-7,43	2H	m	H-6, H-8
7,35-7,13	1H	dd	H-7
6,70	1H	q	H-3
4,00	3H	s	OCH_3
2,12	3H	d	-CH_3

$J_{3,-CH_3}$ = 1,4

$C_{12}H_{10}O_3$ (202,2) Ber.: C 71,28 H 4,99
Gef.: C 70,91 H 5,24

B) AAV 4) (entsprechend Lit.[20]), aus 52:

Schmp.: 99 °C, gelbe Kristalle aus Ethanol

Ausbeute: a) 58%, Lit.[20] 60% (bei Verwendung von Methanol als Lösungsmittel)
b) 60 % (bei Verwendung von Acetonitril als Lösungsmittel, Lit.[55])

Spektroskopische Daten: identisch mit den Daten der nach AAV 3) erhaltenen Substanz.

5-Hydroxy-2-methyl-1,4-naphthochinon (Plumbagin) (1)

Die Etherspaltung erfolgt nach Lit.[7]:

Die Lösung von 0,5 g 23 in 20 ml CH_2Cl_2 wird bei RT mit 1,5 g $AlCl_3$ gerührt und nach 1h mit 50 ml Eiswasser versetzt und 15 Minuten weitergerührt. Die mit H_2O gewaschene und über Na_2SO_4 getrocknete CH_2Cl_2-Phase wird eingeengt, der Rückstand an Kieselgel mit Benzol chromatographiert (sc) und abschließend sublimiert.

Schmp.: 76 °C, orange Nadeln aus Cyclohexan

Ausbeute: 90%

Spektroskopische Daten: identisch mit den Daten der auf anderen Wegen synthetisierten Substanz.

LITERATURVERZEICHNIS

[1] S.A. Vichkanova, S.B. Izosimova, V.V. Adgina und L.D. Shipulina, Rastit. Resur. 15, 167 (1979)

[2] G. Wurm und U. Geres, Pharm. Ztg. 127, 2108 (1982)

[3] J.S. De Buruaga und F. Verdu, An. Soc. Esp. Fis. Quim. 22, 830 (1934)

[4] L.F. Fieser und J.T. Dunn, J. Am. Chem. Soc. 58, 572 (1936)

[5] H. Dieterle und E. Kruta, Arch. Pharm. (Weinheim) 274, 457 (1936)

[6] R.H. Thomson, J. Chem. Soc. 1951, 1237

[7] G. Wurm, U. Geres und H. Schmidt, Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 1055 (1981)

[8] K. Auwers und A. Dombrowski, 'Justus Liebigs Ann. Chem. 344, 280 (1906)

[9] R.L. Shriner, G.F. Grillot und W.O. Teeters, J. Am. Chem. Soc. 68, 946 (1946)

[10] J.H. Burckhalter, F.H. Tendick, E.M. Jones, W.F. Holcomb und A.L. Rawlins, J. Am. Chem. Soc. 68, 1894 (1946)

[11] W.T. Caldwell und T.R. Thompson, J. Am. Chem. Soc. 61, 2354 (1939)

[12] H.A. Bruson, US-Pat. 2,040,040 (1936); ref.: C. A. 30, 4177 (1936)

[13] W.M. Duffin, US-Pat. 3,009,912 (1961); ref.: C. A. 57, 11207 (1962)

[14] A.P. Kuriakose, J. Indian Chem. Soc. 13, 1149 (1975)

[15] Dulong, J. Pharm. Chim. 14, 441 (1828)

[16] A. Madinaveitia und M. Gallego, An. Soc. Esp. Fis. Quim. 26, 266 (1928)

[17] G. Wurm, U. Geres und H. Schmidt, Dtsch. Apoth. Ztg. 120, 2045 (1980)

[18] K. Tröster, Dissertation Universität Düsseldorf 1979

[19] E.P. Previc, US-Pat. 3,461,172 (1969); ref.: C. A. 71, 101520 (1969)

[20] G. Wurm, U. Geres und H. Schmidt, Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 861 (1981)

[21] J. Griffiths, K.-Y. Chu und C. Hawkins, J. C. S. Chem. Commun. 1976, 676

[22] H.-J. Teuber und N. Götz, Chem. Ber. 87, 2136 (1954)

[23] D. Johnston, Chem. Ind. (London) 1982, 1000

[24] J.B. Miller, D.L. Fields und D.D. Reynolds, J. Org. Chem. 30, 247 (1965)

[25] A. Bernthsen und A. Semper, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 18, 206 (1885)

[26] H. Werbin und E.T. Strom, J. Am. Chem. Soc. 90, 7296 (1968)

[27] R. Neu, Chem. Ber. 87, 802 (1954)

[28] H. Seeboth und B. Bornowski, Justus Liebigs Ann. Chem. 700, 50 (1966)

[29] W.A. Remers, P.N. James und M.J. Weiss, J. Org. Chem. 28, 1169 (1963)

[30] H. Zimmer, D.C. Lankin und S.W. Horgan, Chem. Rev. 1971, 229

[31] Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag Stuttgart, Bd. 7/3a S. 419, 1977

[32] Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag Stuttgart, Bd. 7/3a S. 472, 1977

[33] Organikum, 15. Auflage 1976, VEB Deutscher Verlag d. Wissenschaften Berlin, 655

[34] V.V. Kozlov und B.I. Belov, Zhur. Obshchei Khim. 29, 3450 (1959); ref.: C. A. 54, 15336 (1960)

[35] Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag Stuttgart, Bd. 10/3 S. 22, 1965

[36] Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag Stuttgart, Bd. 6/1c S. 230, 1976

[37] H.E. Fierz-David, L. Blangey und W. von Krannichfeldt, Helv. Chim. Acta, 30, 816 (1947)

[38] Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag Stuttgart, Bd. 9 S. 669, 1955

[39] Methodicum Chimicum, Georg-Thieme-Verlag Stuttgart, Bd. VII, S. 726, 1976

[40] L.-J. Simon und M. Frèrejaque, C. R. Acad. Sci. 176, 900 (1923)

[41] M. Hesse, H. Meier und B. Zeeh, Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, 2. Aufl., S. 152, Georg-Thieme-Verlag Stuttgart 1984

[42] H. Hellmann und G. Opitz, α-Aminoalkylierung, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße, 1960 S. 67

[43] Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel, D. R. P. 463800

[44] F. Mylius, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 17, 2413 (1884)

[45] M. Pailer und W. Fenzl, Monatsh. Chem. 92, 1294 (1961)

[46] P.A. Mc Cusker und H.S. Makowski, J. Am. Chem. Soc. 79, 5185 (1957)

[47] A. Madinaveitia und E. Olay, An. Soc. Esp. Fis. Quim. 31, 134 (1933)

[48] R. Willstätter und A.S. Wheeler, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 47, 2796 (1914)

[49] H. Hellmann und G. Opitz, α-Aminoalkylierung, Verlag Chemie Weinheim/Bergstraße, 1960 S. 248

[50] H. Hellmann und G. Opitz, α-Aminoalkylierung, Verlag Chemie Weinheim/Bergstraße, 1960 S. 246

[51] Tramontini, Synthesis 1973, 703

[52] J. Andrieux, D.H.R. Barton und H. Patin, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1976, 359

[53] R.L. Hanan, R.B. Barber und H. Rapoport, J. Org. Chem. 44, 2153 (1979)

[54] K.A. Parker und T. Iqbal, J. Org. Chem. 45, 1149 (1980)

[55] H.-J. Duchstein und G. Wurm, Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 809 (1984)

[56] J.F.W. Mc Omie, M.L. Watts und D.E. West, Tetrahedron 24, 2289 (1968)

[57] A. Bernthsen und A. Semper, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 20, 938 (1887)

Lebenslauf

Geburtsdatum:	27. November 1957
Geburtsort:	Essen
Eltern:	Bergassessor a.D. Norbert Folttmann Erna Folttmann, geb. Große-Boymann
Schulbildung:	1964 bis 1967, Bonifatiusschule Marl/Westf. 1967 bis 1977, Albert-Schweitzer-Gymnasium Marl/Westf.
Pharmaziestudium:	WS 1977/78 bis WS 1980/81, Freie Universität Berlin
Pharmaziepraktikum:	Mai 1981 bis Oktober 1981, Dom-Apotheke Essen November 1981 bis April 1982, Universität Düsseldorf
Pharmazeutische Prüfung:	12. Mai 1982
Approbation:	28. Juli 1982
Beginn der vorliegenden Arbeit:	1. November 1981
Assistententätigkeit:	1. November 1981 bis 15. August 1982 Wissenschaftliche Hilfskraft ab 16. August 1982 Wissenschaftlicher Angestellter am Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Düsseldorf